



TITLE:

シナプスの可塑性と神経回路網の 自己組織化(特別寄稿)

AUTHOR(S):

田中, 繁

CITATION:

田中, 繁. シナプスの可塑性と神経回路網の自己組織化(特別寄稿). 物性研究 1991, 56(6): 609-646

ISSUE DATE:

1991-09-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/94660>

RIGHT:

特別寄稿

シナプスの可塑性と神経回路網の自己組織化*

日本電気(株)基礎研究所探索研究部
理化学研究所国際フロンティア思考機能研究グループ
田中 繁

(1991年6月3日受理)

はじめに

我々が本当に知りたい精神作用や心は、脳という物質の基礎に立脚していることには間違いないであろうが、脳の仕組みを理解することと精神作用や心を理解することとは次元の異なる問題であるように思われる。しかしながら、物質的基礎に関する理解のないところで精神作用や心を論じることが果たして可能なのであろうか、筆者には甚だ疑問である。そこで、行動主義者のワトソンがそうしたように、しばらくは(もしかすると遠い将来にわたって)本当に知りたい精神や心を論じるのはお預けにしたい。そして、神経細胞の応答特性を記述するために、行動科学の中心的手法であった刺激応答理論的アプローチを取ろう。このような方法論を用いることは、心をブラックボックスとしてしか扱わなかった行動科学から積極的に心のモデル化を行なう認知科学へと発展してきた心理学の歴史を逆に辿る愚行と見えるかも知れない。しかしながら、刺激応答理論的アプローチは、人間のマクロな行動にではなく神経回路における信号の流れに適用するときには有効性を発揮すると筆者は考える。すなわち、刺激としては外界からの感覚入力刺激が、応答としては特定の神経回路を構成する個々の神経細胞のインパルス発射がそれぞれ対応する。また、感覚入力刺激に対する個々の細胞の出力応答特性を記述する応答関数は、まさに電気生理学的方法によって求められる「受容野」に相当する。

こうしてみると、ブラックボックスに当たるものは神経回路の解剖学的構造ということになる。もしも受容野を知りたいければ解剖学的構造がわかればよい。行動科学では問うべからざるものとしてブラックボックスを設定したが、我々はこれに相当する解剖学的構造は問うべきものとする。この点において、ここで述べるアプローチと行動科学的アプローチとは大きく異なる。

ヒューベルとウィーゼルによる先駆的研究(1962)に続く一連の発達脳の研究によって明らかになってきたことは、大脳皮質の神経回路は動物の発達初期の特定期間における外界からの感覚刺激に依存して形成されるということである。このような発達論的研究は、我々に神経回路の構成に関して多くの情報を与えてくれる。生物系においては、構造が機能を規定する一方で機能が構造を修正するという動的な機能構造連関がしばしばみられるが、神経回路の感覚刺激に依存した発達(このことを神経科学では自己組織化という)もやはり、生体に特徴的である動的な機能構造連関の一例とみなすことができるであろう。

仮に、この自己組織化の過程が簡単な原理によって実現しているならば、それを用いてシナプス結合様式という神経回路の解剖学的構造を知ることができ、ひいては受容野という生理学的パラメータに関する知見を得ることができる。すなわち、神経回路の自己組織化を論

* 本稿は、編集部の方から特にお願ひして執筆していただいた記事である。

じることによって、神経系の機能と構造が同時に求められてしまうことになる。本稿は、このような観点から理論神経科学を構築すべく著者がおこなってきた研究を中心にまとめたものである。

本稿の構成は次の通りである。はじめに、電気生理学的観測量である受容野と神経回路の自己組織化について述べ、生理学的知見についても簡単に解説を加える。次に、シナプスの可塑性に対するモデル化について議論し、シナプス密度に関する非線形時間発展方程式を求める。さらに、この方程式の解が勝者独り占め (Winner-Take-All) の性質をもつことを利用して、神経回路の自己組織化の問題をスピン系の熱力学の問題に置き換える。この過程で求められたハミルトニアンに含まれる神経活動の相関関数をモデル化することにより、さまざまな特異的神経回路を反映した受容野とコラム構造がコンピュータ・シミュレーションによって再現できることを示す。また、特に眼優位性コラムの形成に注目して、より単純化したイジングモデルによる解析について述べる。さらに、理論的に得られた結果とさまざまな視覚環境における生後発達の生理データとの比較を行なう。そして、最後に、未解決の問題の整理と将来への展望を述べる。

1. 受容野と自己組織化

大脳皮質感覚野の神経細胞による外界からの入力信号の処理変換方法は、その細胞の応答特性を表す受容野によって決定される。視覚入力系 (図1) を例に取れば、受容野は、光照射によってその細胞のインパルス発射に影響を与えうる網膜上の限局された部位と定義され、光照射によってインパルス発射が促進される部分と抑制される部分から構成される¹⁾。網膜の出力細胞である神経節細胞や、それが視神経を介してシナプス結合する外側膝状体の神経細胞の受容野には、スポット光をその中心部分に照射したときにインパルスを出し周辺部分に照射したときにインパルス発射を抑制する同心円状の拮抗領域をもつオン中心型と、拮抗領域が反転したオフ中心型がある (図2 a,b)。また、第一次視覚野の神経細胞には、細長く延びた中心領域とこれを両側から挟む2つの拮抗領域からなる受容野をもつ単純型細胞と呼ばれるものがある。最近の知見では必ずしも対称なものばかりではなく、反対称のものやどちらにも分類できないものも見いだされている (図2 c,d,e)。機能的には、動物が外界を視覚認識するときの初期過程として、このような受容野による線分や輪郭線という要素的特徴の抽出が行なわれると解釈されている。

物理系とのアナロジーから、神経細胞の受容野は、外界からの感覚刺激に対してインパルス放電としての反応を記述する応答関数と見なすことができる²⁾。すなわち、外界からの入力刺激に対する神経細胞の応答としての出力は、

$$(\text{Output activity}) = \mathcal{R} \cdot (\text{Input stimulus}) \quad (1.1)$$

と表すことができる。ここで、 \bullet は一般には何らかの非線形演算を意味し、応答関数である受容野 \mathcal{R} は、刺激と応答の履歴に陰に依存する。この履歴依存性が生体の学習や適応によるものである。つまり、 \mathcal{R} は時刻 t での入力刺激に対する細胞応答のし方を支配する一方で、過去の入力刺激と細胞応答によって修正を受けることにより学習や記憶の効果を取り込んでいる、と考えるわけである。

また、受容野は感覚受容器から問題の神経細胞に至るまでのシナプス結合の様式によって決定される。したがって、神経細胞による信号処理特性を知ることは、応答関数である受容野を求めることでありシナプス結合の様式を求めることである。

もしも、シナプス結合の形成が簡単な規則によって実現しているならば、それを用いてシナプス結合様式という神経系の解剖学的構造を知ることができ、ひいては受容野という生理学的パラメータを知ることができよう。そこで、シナプス結合の可変性、すなわち、シナプス可塑性に基づく神経回路の自己組織化を論じることによって、応答関数である受容野を求めようというのが筆者の目論見である。

このような自己組織化の過程は、微視的に見れば神経活動に依存したシナプス結合の形成および衰退の過程であり、巨視的に見れば動物の経験に依存した大脳皮質の発達過程である。また、この過程は、神経回路が情報処理をすることによって、ますます効果的な情報処理を可能にするように神経回路自らを組織化してゆく過程と見ることもできよう。

2. 可塑性に関する生理学的知見

シナプス可塑性には、大別して(1)発達における可塑性と(2)学習における可塑性とがある。前者は、臨界期または感受性期と呼ばれる発達初期における特定の期間だけ環境からの影響によって神経結合が変化し得るような可塑性を意味する。この場合、シナプスの発芽や消失といった神経結合自体の生成消滅が関与する。「三つ子の魂百まで」という諺は、三才児ごろまでに獲得された性質はその後も保持し続け、そう簡単には変わらない、といった意味であろうが、まさに、上述の臨界期を示唆するようで興味深い。

一方、後者、すなわち学習における可塑性は、発達におけるものほど過激な変化はしないかもしれないが、成体になってもなお神経結合における信号伝達効率の可変性が維持されていることを意味する。では、これら二つの可塑性はまったく異なったメカニズムに基づくものなのか、あるいは、ある程度共通のメカニズムをもっているものなのか、といった疑問が生じる。

ヒトの海馬は、学習や記憶に深い関係を持っていると言われ、海馬における錐体細胞でみられる長期増強(Long Term Potentiation, LTP)が学習の素過程であると考えられている。その長期増強現象のあるものは、グルタミン酸やアスパラギン酸などの興奮性の神経伝達物質に対する受容体のサブタイプであるNMDA(N-methyl-d-aspartate)タイプが関係していることが明らかになってきた。実際、NMDAタイプの拮抗阻害剤であるAPV(d-2-amino-5-phosphonovaleate)を海馬

に投与することによってLTPがおこらなくなることが確認されている³⁾。

ところが、最近、NMDAタイプがネコの視覚系の発達にも重要な役割を演じているということが報告されている。すなわち、APVを脳内に直接投与しながら育てたネコの視覚野では、神経細胞の応答における方位選択性の獲得が阻害されるという⁴⁾。

このような知見を総合すれば、学習における可塑性の解明においても、発達における可塑性の解明においてもNMDAタイプが重大な鍵を握っていると言えよう。本理論は、このNMDAタイプの作用機序のモデルに基づき、大脳皮質感覚入力系の発達、特に受容野の形成と皮質上のモジュール構造の形成を説明するためのものである。

理論の説明に先だって、NMDAタイプの作用機序と皮質モジュール構造について若干説明を付け加えておこう。

2.1. NMDAメカニズム

グルタミン酸を興奮性の神経伝達物質とするシナプスが、哺乳動物の脳内に広く分布することはよく知られている⁵⁾。その受容体は、まず、チャンネルと受容体とがひとつの分子からなるionotropicタイプとチャンネルと受容体とが別の分子に別れて存在し受容体からの信号の伝達にGプロテインが関与するmetabotropicタイプに分類される。後者のタイプにはサブタイプとして何種存在するのかまだ確定していないが、前者については以下に述べる三種のサブタイプに分類されている。

第一種は、NMDAを選択的親和剤とし、APVを拮抗阻害剤とするNMDAタイプ受容体である。第二種、第三種は、Kynurenic acidを共に拮抗阻害剤とし、APVには影響されないが、Quisqualic acidあるいは、Kainic acidを親和剤とする受容体であり、前者をQuisqualateタイプ、後者をKainateタイプという。これら二種の受容体は、non-NMDAタイプと総称されることもある。

通常は、シナプス後膜においてはNMDAタイプとnon-NMDAタイプとが共存している。NMDAタイプとnon-NMDAタイプとでは、興奮性シナプス後電位の継続時間に大きな違いがあり、non-NMDAタイプでは10ms程度であるのに対して、NMDAタイプでは200-300msもある。このNMDAタイプの遅い興奮性シナプス後電位は Ca^{2+} の流入によると考えられている。また、チャンネルコンダクタンスも三種の間で異なることが確認されている⁶⁾。

NMDAタイプがシナプス可塑性に関与することはほぼ確実であるが、nonNMDAタイプについてはまだよくわかっていない。NMDAタイプにおける長期増強現象としてのシナプス可塑性のメカニズムは以下のように説明される³⁾ (図3)。

NMDAチャンネルは、通常は細胞外の Mg^{2+} によってブロックされているために、シナプス前終末から放出された伝達物質がNMDAタイプに結合しただけでは、細胞外のイオンを取り込むことはできない。しかしながら、シナプス前終末から放出された伝達物質のNMDAタイプによる受容とシナプス後膜の脱分極（細胞内の電位は通常細胞外よりもマイナスに分極しているが、その電位に比べてプラスに分極すること）とが同時に生じたときには、 Mg^{2+} のブロックがはずれることにより、NMDAチャンネルを通してカチオンを細胞内に取り込むことができる。このとき取り込まれたカチオンに含まれていた Ca^{2+} により、細胞内酵素反応が開

始する。最終的には、 Ca^{2+} に依存したセカンド・メッセンジャーの作用を介して、シナプス結合が強化されると考えられている。ここで重要な働きをするシナプス後膜の脱分極は、シナプス前終末から放出された伝達物質がnonNMDAタイプ受容体に作用して引き起こされる場合と、他のシナプス結合で発生した脱分極が樹状突起を介して伝播してくる場合とが考えられる。このメカニズムの骨子を要約すると次のようになる。すなわち、「シナプス前終末から放出された伝達物質のNMDAタイプ受容体への結合とシナプス後膜の脱分極とが同時に生じたときには、シナプス結合が強化される。(図4a)」。以後、これをNMDAメカニズムと呼ぶことにしよう。

シナプス可塑性のモデルとしては、「シナプス前神経細胞がインパルスを発射したときにシナプス後細胞もインパルスを発射するならば、それらの間にはシナプス結合が形成される。また、既に結合が存在する場合には信号の伝達効率がさらによくなる」というヘップ則が有名である⁷⁾(図4b)。上記のNMDAメカニズムは、ヘップ則の妥当性を支持するものと受けとめられている。

確かに、ヘップ則とこのNMDAメカニズムとの類似点として、シナプスの強化がシナプス前・後における活動の同時生起に依存するという点が挙げられるが、一方では、NMDAメカニズムの方が二通りの意味で局所的であるという相違点がある。すなわち、(1)ヘップ則では、シナプス部位から樹状突起を介して空間的に経だった所にあるシナプス後の細胞体の発火を必要としているのに対して、このメカニズムでは、シナプス後膜の脱分極だけで十分である。(2)ヘップ則では、シナプス前の任意の神経細胞の活動がシナプス後の活動と連合し得るが、NMDAメカニズムでは、シナプス前の活動は伝達物質の放出を意味するので、もともと軸索で繋がっているシナプス前細胞の電気的活動のみが連合可能と考えられる。言い換えれば、従来のヘップ則は遠隔相互作用であるが、NMDAメカニズムでは近接相互作用となっている点が大きな違いである。このような局所性は、図4bのようなシナプス結合の模式図だけを見ているだけでは見えてこない効果である。

2.2.大脳皮質モジュール構造

「脳内の神経結合」という言葉から連想されるものは、複雑でランダムな結合であるが、脳という構造体は予想外に規則的にできている。その顕著な例が、哺乳動物の大脳皮質感覚入力系にみられる特異的な神経投射である。それは、末梢の感覚器で受け取った外界からの信号に内在する特徴を、ある種の規則に従って皮質上の神経細胞に割り当てるもので、換言すれば、これは「皮質上に構成された感覚器の担う情報に関する地図」とも言えるだろう。我々がものを知覚するときには、この皮質地図というモジュール構造を用いて外界からの信号に内在する特徴の抽出・統合を行なうものと考えられる。

サルやネコなどの哺乳動物では、右眼左眼に関わらず左視野(正中線より左側の視野)の情報が右脳に行き、右視野(正中線より右側の視野)の情報が左脳に入る。したがって、左脳の第一次視覚野は、右視野の像が映る右眼の網膜からも左眼の網膜からも投射を受ける。しかも、これらの神経終末との間には何らかの競合が起こり、その結果、縞状に棲み分ける

のである。この縞構造を「眼優位性コラム」⁸⁾という。(本来コラムというのは、大脳皮質の厚さ方向に展びた円柱状の構造単位を意味し、神経細胞の刺激に対する応答特性が単一のコラム内では一様であることから名づけられたが、この円柱構造の皮質上の2次元配列に対してもコラム構造という呼び方をする場合がある。)この様子は、放射性アミノ酸を成熟したマカクザルの片方の眼球に注射した後に大脳皮質後頭葉にある第一次視覚野を感光撮影することによって観察することができる。このため、第一次視覚野入力層の神経細胞の多くは左右のどちらかの網膜への光刺激に対して選択的に反応する単眼性細胞である(この傾向はネコにおいてよりもマカクザルにおいて顕著である)。

仮に左眼由来の眼優位性コラムを取り除き、右眼由来のものだけを取り出して隙間を埋めて貼り合わせ視覚野を再構成するならば、網膜に提示された視覚刺激の空間的トポロジーはだいたい保存されることが知られている。このことを「レチノトピー (Retinotopy)」が成立しているという。

さらに、第一次視覚野の上層および下層には、網膜に提示された線分の傾きに選択的に応答してインパルスを発射する神経細胞が、その傾きに応じて帯状に並んでいる。この帯状構造を「方位選択性コラム」⁸⁾という。また、線分の傾きには応答しないが色のコントラストに選択的に応答する神経細胞が、周期的に塊をなして配列している。これを「色特異性プロップ」という。

これらすべてが、皮質地図のモジュール構造を構成する。通常、地図といえばロードマップの類推から2次元空間から2次元空間への写像を、また、等高線図の類推から3次元空間から2次元空間への写像を思い浮かべるかもしれない。しかしながら、皮質地図は、神経細胞の担う情報の自由度の数だけ原像の空間の次元は高くなるので、一般に高次元空間から2次元空間への写像であると解釈できる。

先に述べたヒューベルとウィーゼルの、左眼由来か右眼由来かという自由度と0度から180度までの方位の自由度を視覚認識に必要な情報の1セットと考え、皮質の1mm角を視覚情報処理における機能単位としてハイパーコラムという概念を提唱した⁹⁾(図5)。まず、入力情報は左眼由来か右眼由来かに応じて2種類の眼優位性コラムに分類される。網膜に提示された物体の輪郭線の断片の情報は、その傾きに応じて選択的に発火する神経細胞の集団である方位選択性コラムに分類される。このハイパーコラムは視野の一部を担当し、第一次視覚野内のハイパーコラムの位置とそれが受け持つ視野の位置とはほぼ連続的に対応する。すなわち、大局的なトポロジーの保存が見られる。このような機能的構造は、網膜から第一次視覚野への神経投射の自己組織化によって決定されるのである。

3. シナプス可塑性のモデル化

3.1. 既存のモデル

はじめに、従来のモデルの特徴をパイオニアであるマルスバーグのモデル⁹⁾を例にとって

概観しておこう。

既存の自己組織化および発達モデルは、すべてヘッブ則に従うといっても過言ではない。このヘッブ則にはさまざまなバリエーションがあるが、前述の通り、基本は、「2つの神経細胞のインパルス発射が同時に起こるときにそれらを繋ぐようにシナプスは形成される」というものである。 $\rho_{j,k}$ を*j*および*k*にある2つの細胞を繋ぐシナプス結合強度、 η_k と η_j をそれぞれシナプス前とシナプス後のインパルス発射の頻度とすると、上記のヘッブ則によるシナプス結合強度の時間発展は次の差分方程式で表される。

$$\rho_{j,k}(n+1) = \rho_{j,k}(n) + \eta_j \eta_k \quad (3.1)$$

すなわち、この式は、シナプス前後におけるインパルス発射の頻度が高いほどシナプス結合が強固になることを表している。しかしながら、この方程式はシナプス結合の増加だけを記述するものなので、強化されるべきシナプス結合はただひたすら強化され、結局発散してしまう。そこで、この発散を回避するために取られてきた方法は、次に示すように任意の時刻*n*に対してシナプス結合強度に上限（一般性を失うことなく1と置ける）を設定するというものであった。

$$0 \leq \rho_{j,k}(n) \leq 1 \quad (3.2)$$

下限の0は $\rho_{j,k}(n)$ が結合の強度を意味することから来る。そこで、マルスパークは(3.1)式から得られた $\rho_{j,k}(n+1)$ の値を毎ステップ次のように規格化して与えなおすことによってシナプス結合強度が常に拘束条件(3.2)を満たすようにした。

$$\rho_{j,k}(n+1) \rightarrow \rho_{j,k}(n+1) / \sum_k \rho_{j,k}(n+1). \quad (3.3)$$

3.2.新しいモデル¹⁰⁾

しかしながら、このような拘束条件の課し方には任意性があり、また生物学的意味合いも今一つ不明瞭である。さらに問題なことには、非ホロノミックな拘束条件は一般に扱いにくいということである。数学的見通しをよくするためには、拘束条件を含まない方程式を用いる方がよい。

また、前に触れたNMDAメカニズムの知見に従うとき、果たして従来通りのヘッブ則で良いのだろうか。まず、この点から考えていこう。

NMDAメカニズムをここでもう一度繰り返すと、「シナプス前終末から放出された伝達物質のNMDAタイプ受容体への結合とシナプス後膜の脱分極とが同時に生じた時には、シナ

プス結合が強化される」というものであった。これを式で表すと $\frac{d\rho_{j,k}}{dt} = \zeta_j \psi_{j,k}$ となる。ここで、 ζ_j はシナプス後膜電位を、 $\psi_{j,k}$ は k にある細胞のインパルス発射によって引き起こされる j における伝達物質の放出量を表す。この伝達物質の放出量は j と k を繋ぐシナプス結合強度（本理論では以後強度という抽象的表現をやめ、シナプス結合の数密度という意味でシナプス結合密度と呼ぶことにする）に比例するであろう。したがって、 $\psi_{j,k}$ はさらに $\psi_{j,k} = \rho_{j,k} \eta_k$ と書けるので、NMDAメカニズムを考慮したヘップ則によるシナプス結合密度の時間発展方程式は、以下ようになる。

$$\frac{d\rho_{j,k}}{dt} = \zeta_j \rho_{j,k} \eta_k \quad (3.4)$$

ここで、(3.1)式右辺のシナプス後細胞のインパルス発射頻度 η_j がシナプス後膜電位 ζ_j に、シナプス前細胞のインパルス発射頻度 η_k が放出される神経伝達物質の量 $\rho_{j,k} \eta_k$ に置き換えられたのは2.1で指摘したヘップ則とNMDAメカニズムとの2つの相違を反映した結果である。以後、(3.4)式右辺でシナプス結合強度の変化が与えられるヘップ則を一般化して「局所的ヘップ則」と呼ぶことにしよう。このように、この(3.4)式は(3.1)式と異なるが、やはり $\rho_{j,k}$ の発散に導くことにはかわりない。そこで、局所的ヘップ則とは独立の過程として、解が有限の正値をとる次のような方程式を考えよう。

$$\frac{d\rho_{j,k}}{dt} = \rho_{j,k} (1 - \sum_{k'} \rho_{j,k'}) \quad (3.5)$$

この方程式は、同じ餌を食する生態学的に等価な種が多数競合する系のポピュレーションダイナミクスと本質的には等価である。この方程式の解は、初期条件がすべての k に対して $\rho_{j,k} \geq 0$ であるならば、 $0 \leq \rho_{j,k} \leq 1$ を満たす。つまり、方程式(3.4)は、拘束条件(3.2)を満たすような解だけを与えることがわかる。

そこで、次に2つの方程式を合体させた方程式

$$\frac{d\rho_{j,k}}{dt} = \rho_{j,k} (1 - \sum_{k'} \rho_{j,k'}) + g \zeta_j \rho_{j,k} \eta_k \quad (3.6)$$

を考えてみよう。ここで、 g は次元を合わせるために導入された結合定数である。この方程式の解が近似的に $0 \leq \rho_{j,k} \leq 1$ を満たすためには、上式右辺第2項は十分に小さいことが必要である。したがって、以下の議論ではこれを仮定する。

式(3.6)の右辺が $\rho_{j,k}$ に比例するために、 $\rho_{j,k} \approx 0$ であるならば $\frac{d\rho_{j,k}}{dt} \approx 0$ となり、永久に $\rho_{j,k} \approx 0$ の状態に留まることになる。そこで、ある程度の柔軟性をもたせるために、式(3.6)の右辺に無限小の正数 $\varepsilon_{j,k}$ を付け加え、これをシナプス可塑性の基本方程式としよう。すなわ

ち、

$$\frac{d\rho_{j,k}}{dt} = \rho_{j,k} (1 - \sum_{k'} \rho_{j,k'}) + g\zeta_j \rho_{j,k} \eta_k + \varepsilon_{j,k} \quad (3.7)$$

それでは、拘束条件を回避するために導入した(3.7)式右辺第1項および $\rho_{j,k}$ の変化に柔軟性をもたせるために導入した第3項の生物学的意味付けはどのようなになるであろうか。

生態系における餌に対応するものは、シナプス結合の集団にとっては何であろうか。シナプスも細胞の一部である以上、栄養の補給が必要である。よって、何らかの栄養因子と考えるのが妥当であろう。このことから、(3.7)式右辺第1項は、標的神経細胞の樹状突起から放出され、さらに近傍のシナプス結合部により取り込まれたシナプス後栄養因子による安定化の機構(図6a)と解釈できよう。このとき、単位時間に放出される栄養因子の量に制限があると仮定すれば、シナプス結合の密度が高いほど一つ当たりのシナプス結合部が吸収できる量が減る。このため、シナプス数の増加はシナプス結合密度が高いほど抑えられ、結果的にシナプス結合密度はある値に収束するのである。

第3項は、局所的ヘップ則にもシナプス後栄養因子にも依存せずにシナプス結合を形成する作用を表す。すなわち、自発的なシナプス形成のメカニズムである。これは、シナプス前側の細胞体または近傍のグリア細胞で合成されたシナプス前栄養因子が、軸索輸送によってシナプス部位まで送られそこで作用する(図6b)と考えるのが妥当であろう。

3.3.基本方程式の性質¹⁰⁾

ターゲットの神経細胞層内のシナプス結合を考慮すれば、膜電位 ζ_j は陰にフィードフォワードのシナプス結合密度 $\rho_{j,k}$ を含む。膜電位のゆらぎは入力インパルス発射のゆらぎ $\delta\eta_k$ とシナプス結合密度 $\rho_{j,k}$ に対し線形に依存すると仮定するならば、次のように表される。

$$\delta\zeta_{j,k} = \sum_{j'} V_{jj'}^{\text{post}} \rho_{j',k} \delta\eta_k \quad (3.8)$$

$V_{jj'}^{\text{post}}$ はターゲット層内の神経細胞どうしを繋ぐ軸索分布と樹状突起の分布を反映したシナプス間相互作用関数である。ここで、シナプス前インパルス発射ゆらぎ $\delta\eta_k$ をガウシアン確率変数と見做し、その相関関数は

$$\Gamma_{k;k}^{\text{pre}} = \langle \delta\eta_k \delta\eta_k \rangle \quad (3.9)$$

であたえられる。 $W_{j,k} = g\zeta_j \eta_k$ と置くならば、方程式(3.7)は次のように書き換えることができる。

$$\frac{d\rho_{j,k}}{dt} = \rho_{j,k} \left(1 - \sum_{k'} \rho_{j,k'} + \bar{W}_{j,k} + \delta\tilde{W}_{j,k} \right) + \varepsilon_{j,k}. \quad (3.10)$$

このとき、 $\bar{W}_{j,k}$ は平均膜電位 $\bar{\zeta}_j$ 、平均インパルス発射頻度 $\bar{\eta}_k$ 、シナプス間相互作用 $V_{j;j'}^{\text{post}}$ 、インパルス発射ゆらぎの相関関数 $\Gamma_{k;k'}^{\text{pre}}$ を用いて次のように与えられる。

$$\bar{W}_{j,k} = g\bar{\zeta}_j\bar{\eta}_k + g \sum_{j' \neq j, k'} V_{j;j'}^{\text{post}} \Gamma_{k;k'}^{\text{pre}} \rho_{j',k'}. \quad (3.11)$$

上式の右辺第2項の和において、 $j \neq j'$ としたのはシナプス結合の自己相互作用を除くためである。この自己相互作用は、シナプス結合を介して伝えられたインパルスによって生成されたシナプス後脱分極と後続のインパルスとの連合を表すものである。しかしながら、このような状況は、シナプス前細胞がかなり高頻度でインパルスを発射しなければならず、in vivoにおいては生起しにくいと考えられるので(3.11)式から取り除かれた。

また、シナプス結合が変化する時間 τ_s に比べて電気的活動度の時間変動は激しいので、シナプス結合の繋ぎ替えが起こる間に有効に作用する $W_{j,k}$ のゆらぎ $\delta W_{j,k}$ は、 τ_s にわたって時間平均された $\delta\tilde{W}_{j,k}$ で置き換えた。

以後しばらくは、 $\delta\tilde{W}_{j,k} \equiv 0$ の場合について調べてみよう。

$\xi_{j,k} = \sqrt{\frac{\rho_{j,k}}{2}}$ という変数変換によって、方程式(3.10)は

$$\frac{d\xi_{j,k}}{dt} = - \frac{\delta G[\xi]}{\delta \xi_{j,k}} \quad (3.12)$$

と変形できる。したがって、この系はグラジエント力学系であるので、解の安定性は保証される。このとき、汎関数 $G[\xi]$ は次の式で与えられる。

$$G[\xi] = -\frac{1}{4} \sum_j \left[\sum_k \xi_{j,k}^2 - \left(\sum_k \xi_{j,k}^2 \right)^2 + \sum_k \varepsilon_{j,k} \log(\xi_{j,k}) \right] - \frac{g}{4} \sum_{j,k} \bar{\zeta}_j \bar{\eta}_k \xi_{j,k}^2 - \frac{g}{4} \sum_{j,k} \sum_{j',k'} V_{j;j'}^{\text{post}} \Gamma_{k;k'}^{\text{pre}} \xi_{j,k}^2 \xi_{j',k'}^2. \quad (3.13)$$

方程式(3.10)において ($\delta\tilde{W}_{j,k} \equiv 0$)、任意の k, k' ($k \neq k'$) に対して $\bar{W}_{j,k} \neq \bar{W}_{j,k'}$ を仮定する。さらにまた、すべての k に対して $\bar{W}_{j,k} \ll 1$ を仮定する。このとき、仮に $\bar{W}_{j,k}$ が定数であるとすれば、すべての j に対して安定解はただ1つ求められ次のようになる。

「 j で指定される微小領域において、集合 $B_j = \{k \mid \varepsilon_{j,k} \neq 0\}$ の要素の中で $\bar{W}_{j,k}$ を最大にする $k=k_0$ に対してのみ $\rho_{j,k_0} = (1 + \bar{W}_{j,k_0}) + o(\varepsilon)$ となり、他の k に対しては $\rho_{j,k} = o(\varepsilon)$ となる。」

このことは、シナプス間に競合効果が働きうる微小な領域内では、ただ一種類のシナプス結合だけが生き残り他は消失してしまう勝者独り占め(Winner-Take-All)の過程を示すものである。また、 $\bar{W}_{j,k} \ll 1$ を仮定しているのので、この平衡解は一種のスピン変数 $\sigma_{j,k}$ によって近似 $\rho_{j,k} = \sigma_{j,k}$ と表わすことができる。このとき、 $\sigma_{j,k}$ は次の性質をもつ。

$$\sigma_{j,k} = 0 \text{ or } 1, \quad (3.14a)$$

$$\sum_k \sigma_{j,k} = 1. \quad (3.14b)$$

実際には、 $\bar{W}_{j,k}$ はスピン配位に依存して時間とともに変化するのので、 $\bar{W}_{j,k}$ の最大値を与える k の値もまた全体のスピン配位に依存して変化する。したがって、すべての j に対して $\bar{W}_{j,k}$ が最大となる k が矛盾なく求められるときに全体としての平衡状態が達成されることになる。シナプス結合が繋ぎ替わるのに要する時間 τ_s は、方程式(3.10)の解の非線形緩和過程についての考察と $\delta\tilde{W}_{j,k}$ のバリエーションが τ_s に依存するということからセルフコンシステントに求められ、 $\epsilon_{j,k} \rightarrow 0$ のとき、 $\tau_s \rightarrow \infty$ となることがわかる。 τ_s の値が小さいほどシナプス結合は変化しやすく大きいほど変化しにくいことを考えれば、シナプス可塑性はシナプスの前駆体が摂取し得るシナプス前栄養因子の量によって規定されることを表している。

4. 熱力学的モデルへの再定式化

4.1. スピン変数による書き換え

ここでは、シナプス結合が変化するに要する時間で粗視化して、シナプス結合密度というアナログ量による記述からスピン変数によるデジタル量表示に移る。このとき、単一スピンの遷移確率 $P(\sigma_{j,k} = 1 \rightarrow \sigma_{j,k'} = 1)$ は、次のように与えられる。

$$\begin{aligned} P(\sigma_{j,k} = 1 \rightarrow \sigma_{j,k'} = 1) &= \langle \Theta(W_{j,k'} - W_{j,k}) \rangle_{\delta\tilde{W}_{j,k}} \\ &\equiv \frac{1}{2} + \frac{1}{\sqrt{\pi}} \text{Erf} \left(\frac{\bar{W}_{j,k'} - \bar{W}_{j,k}}{2\gamma O(\bar{W}) \sqrt{\frac{\tau_c}{\tau_s}}} \right). \end{aligned} \quad (4.1)$$

ここで、 $\delta\tilde{W}_{j,k}$ についての集団平均を計算するときに、 $\delta\tilde{W}_{j,k}$ はガウシアン確率変数とした。さらに、(3.14)の右辺はロジスティック関数 $[1 - \exp\{(\bar{W}_{j,k'} - \bar{W}_{j,k})/T'\}]^{-1}$ によってよく近似できる。

方程式(3.9)は、 $\delta\tilde{W}_{j,k} \equiv 0$ のときにグラジエント力学系で表せることから安定な解のみをもつことが示されたが、 $\delta\tilde{W}_{j,k} \neq 0$ の場合にも拡大解釈して安定な解しか存在しないと、詳細

釣り合いを仮定しよう。これによって、平衡状態のスピン配位に対する分布関数 $\pi_{eq}(\{\sigma_j, k\})$ は

$$\pi_{eq}(\{\sigma_j, k\}) = \frac{1}{Z} \exp\left(-\frac{H}{T}\right) \quad (4.2)$$

と求められる。ここで、

$$H = -\text{sgn}(\zeta) \sum_j \sum_{k \in B_j} \varphi_k \sigma_{j,k} - q \sum_{\substack{j, j' \\ (j' \neq j)}} \sum_{\substack{k \in B_j \\ k' \in B_{j'}}} V_{j, j'}^{\text{post}} \Gamma_{k, k'}^{\text{pre}} \sigma_{j,k} \sigma_{j', k'}, \quad (4.3)$$

$$T \approx \frac{\sqrt{\pi}}{2} \gamma \sqrt{\frac{\tau_c}{\tau_s}}, \quad (4.4)$$

$$Z = \sum_{\{\sigma_j, k=0,1\}} \exp\left(-\frac{H}{T}\right). \quad (4.5)$$

となり、 H が系のハミルトニアンを T が有効温度を Z が分配関数を表すことがわかる。また、ハミルトニアンの第2項の係数 q は、平均膜電位に依存するパラメータを表す。

結局、シナプス結合のパターンは熱力学的平衡状態として取り扱うことが可能であることが示された。ハミルトニアンには、シナプス終末間に働く相互作用およびそのシナプス前神経細胞のインパルス発射の相関関数が含まれる。また、仮想的温度はシナプス安定化に要する時間が神経細胞の発火の相関時間に比べて十分に長いときに低く、安定化に要する時間が短いときに高い。すなわち、シナプス結合が可塑的であるほど高温となり、非可塑的であるほど低温となることを示す。したがって、標的神経細胞層内のシナプス間相互作用と神経線維を投射している細胞層内のインパルス発射に対する相関関数を与えたとき、有効温度のもとで系の自由エネルギーを最小化するようなスピン配位がもっとも出現頻度の高いシナプス結合のパターンを与える。このことから、脳内の神経結合様式は、外界からの入力情報と感覚器の幾何学的配置に潜む統計的性質を強く反映して形成されることがわかる。

4.2. 最大情報保持原理との関係

リンスカーは、階層型の神経回路の自己組織化の基本原則として、「入力情報をできるだけ多く保持するように神経細胞どうしは結合する」という考え方（「最大情報保持原理」という）を提唱している¹¹⁾。言い換えれば、「相互情報量を最大化するように神経回路は自己組織化される」というのである。この考え方は工学的観点からはもっともらしい原理に思える。

実は、系のハミルトニアン(4.3)の主たる部分である第2項は情報理論的考察からも求めることができるのである¹²⁾。ある神経細胞層から標的神経細胞層に電気的信号が送られるとき、

一般にはその信号にノイズが乗る。シナプス結合がスピン変数で与えられるとき、このノイズが十分大きい場合の相互情報量を計算してみよう。

2層からなる簡単なネットワークにおける相互情報量 I は、 E を単位行列、 W をノイズの相関関数、 C を C の転置行列とすると、次のように与えられる¹³⁾。

$$I = \frac{1}{2} \log [\text{Det}(E + W^{-1} C' \Gamma^{\text{pre}} C)]. \quad (4.6)$$

このとき、2層目の側方結合も考慮した場合の1層目の細胞から2層目の細胞への結合を現す $C_{j,k}$ は、

$$\begin{aligned} C_{j,k} &= \sum_{j'} V_{jj'}^{\text{post}} \sigma_{j',k} \\ &= V_0^{\text{post}} \sigma_{j,k} + \sum_{j' \neq j} V_{jj'}^{\text{post}} \sigma_{j',k} \end{aligned} \quad (4.7)$$

となる。(4.7) を (4.6) に代入し近似的に相互情報量を求めよう。計算を簡単化するため、ノイズの寄与が十分に大きく空間的に白色であり、シナプス間相互作用の対角成分 V_0^{post} が非対角成分の絶対値に比べて十分に大きいと仮定すれば、

$$\begin{aligned} I &= \frac{1}{2} \text{Tr} [\log(E + W^{-1} C' \Gamma^{\text{pre}} C)] \cong \frac{1}{2} \text{Tr} W^{-1} C' \Gamma^{\text{pre}} C \\ &\cong \frac{V_0^{\text{post}}}{w} \sum_{j,j'} \sum_{k,k'} V_{jj'}^{\text{post}} \Gamma_{k;k}^{\text{pre}} \sigma_{j,k} \sigma_{j',k'}. \end{aligned} \quad (4.8)$$

($j=j'$)

ゆえに、(4.3)式第2項と見比べることにより、

$$I = - \frac{V_0^{\text{post}}}{wq} H_0. \quad (4.9)$$

となる。すなわち、相互情報量 I はエネルギー関数に比例し符号が逆転することがわかる。

このような考察から次のようなことが導かれる。自由エネルギーを最小化するスピン配位は、絶対零度においてはエネルギー関数の値を最小化することによって実現するので、相互情報量を最大化することによって実現するとも言え替えられる。このことから、ノイズが十分大きいという近似のもとでは、筆者の理論は最大情報保持原理によって情報理論的意味付けが可能であることが明らかになる。一方、リンスカー流の情報理論的方法とは異なり、こ

の熱力学的方法はシナプス結合の生成消滅の過程（有限温度の効果）を扱うことができる。この点において、筆者の熱力学理論形式の方が適用範囲が広いと言えよう。

5. 受容野の定式化

後の章で自己組織化の理論から得られる神経細胞の受容野を議論するための準備として、ここで、受容野を計算可能な形に定式化しておこう²⁾。

まず、視覚刺激 $S_k(t)$ や神経細胞のインパルス発射頻度 $\eta_j(t)$ は、時間に依存しない平均の部分とゆらぎの部分に分解できるものとしよう。このとき、ゆらぎの部分に情報が含まれていると考えて、式(1.1)をゆらぎについて線形化すると一般に次のように書ける。

$$\delta\eta_j(t) = \int_{-\infty}^t \sum_k \mathcal{R}_{j,k}(t-t') \delta S_k(t') dt' . \quad (5.1)$$

受容野の時間応答特性は本理論の適用範囲を超えるので、ここでは簡単に時間に関してデルタ関数的な応答特性を仮定する。したがって、

$$\delta\eta_j(t) = \sum_k R_{j,k} \delta S_k(t) . \quad (5.2)$$

一方、(5.2)式の左辺のインパルス発射ゆらぎは、シナプス前層における神経細胞のインパルス発射ゆらぎ $\delta\eta_k(t)$ を用いて以下のように書ける。

$$\delta\eta_j(t) = \sum_{j'} \sum_{k'} V_{j;j'}^{\text{post}} \sigma_{j',k'} \delta\eta_k(t) . \quad (5.3)$$

さらに、シナプス前層のインパルス発射ゆらぎは視覚刺激のゆらぎ $\delta S_k(t)$ を用いて以下のようになる。

$$\delta\eta_k(t) = \sum_{k'} V_{k;k'}^{\text{pre}} \delta S_{k'}(t) . \quad (5.4)$$

(5.4)式を(5.3)式に代入し(5.2)式と比較すれば、受容野 $R_{j,k}$ は次のよう求められる。

$$R_{j,k} = \sum_{j'} \sum_{k'} V_{j,j'}^{\text{post}} \sigma_{j',k} V_{k',k}^{\text{pre}}. \quad (5.5)$$

また、この受容野はシナプス後層のインパルス発射と白色ノイズとしてのスポット光刺激との相互相関を以て次のように表すこともできる。

$$R_{j,k} \delta(t - t') = \langle \delta \eta_j(t) \delta S_k^W(t') \rangle. \quad (5.6)$$

6. 第一次視覚野入力層におけるモジュール構造形成への適用

上記の理論に基づいて、眼優位性コラムの形成を中心に外側膝状体から第一次視覚野4層への神経投射の発達を議論しよう。はじめにある程度現実的なモデルを用いてサルとネコの相違を論じ、次に簡単なモデルを用いてコラム形成のメカニズムを詳しく解析し、異常な視覚環境で成育した動物の眼優位性コラムに関する実験結果と比較をする。

6.1. 現実的モデルの定式化¹⁴⁾

まず、外側膝状体神経活動に対する相関関数をモデル化する必要がある。外側膝状体は、網膜と大脳皮質を結ぶ中継核として知られているが、ただ単に中継機能しかもたないと仮定するならば、そこでの相関関数を網膜でのそれに置き換えることが可能となる。したがって、以後相関関数 Γ^{pre} としては網膜神経節細胞のインパルス発射に対する相関関数を考えることにする。また、眼優位性やオン中心型とオフ中心型の自由度を議論するために、シナプス前細胞を指定するための変数 k を次のような変数の組み合わせ (k, μ_1, μ_2) に置き換える。このとき、 k は神経節細胞の網膜上における位置を表す2次元ベクトル、 μ_1 はその細胞が左眼の網膜上にあるときに(+1)を取り右眼の網膜上にあるときに(-1)を取る変数、 μ_2 はその細胞がオン中心型細胞のときに(+1)を取りオフ中心型細胞のときに(-1)を取る変数と定義する。

神経節細胞のインパルス発射には2種類の成分がある。ひとつは外界からの視覚刺激によって誘発される成分であり、もうひとつは自発的な成分である。後者の自発的インパルス発射は、光受容細胞の電気的活動におけるゆらぎに由来する成分とアマクリン細胞のインパルス発射におけるゆらぎに由来の成分とに分けられる。したがって、神経節細胞におけるインパルス発射のゆらぎ $\delta \eta_{k, \mu_1, \mu_2}$ は、数式で表すと次のようになる。

$$\delta \eta_{k, \mu_1, \mu_2} = \sum_{k'} \mu_2 V_{k', k}^{\text{pre}} \delta S_{k'} + \sum_{k'} \mu_2 V_{k', k}^{\text{pre}} \delta \eta_{k', \mu_1}^{Ph} + \sum_{k'} V_{k', k}^{AG} \delta \eta_{k', \mu_1}^A. \quad (6.1)$$

ここで、 $\delta S_{k'}$ 、 $\delta \eta_{k', \mu_1}^{Ph}$ 、 $\delta \eta_{k', \mu_1}^A$ は、それぞれ、外界からの光刺激におけるゆらぎ、光受容細

胞におけるインパルス発射ゆらぎ、アマクリン細胞におけるインパルス発射ゆらぎ¹⁵⁾を表す。
また、 $V_{k;k}^{AG}$ はアマクリン細胞から神経節細胞への神経結合を表す関数である。

ふたつの眼球は空間的に完全に分離しているため、一方の網膜における自発的インパルス発射と、他方の網膜における自発的インパルス発射とは確率的に独立な事象とみなすことができる。一方、外界からの光刺激は、動物が斜視でないならば、左右の網膜の対応する位置にある2つの神経節細胞を同期してインパルスを発射させる傾向にある。これらのことを考慮し、自発的インパルス発射を白色ノイズと仮定するとき、それぞれのゆらぎの大きさ g_1, g_2, g_3 を用いて相関関数 $\Gamma_{k,\mu_1,\mu_2;k',\mu_1,\mu_2}^{pre}$ は次のように与えられる。

$$\Gamma_{k,\mu_1,\mu_2;k',\mu_1,\mu_2}^{pre} = g_1\mu_2\mu_2' C_{k;k'}^{(1)} + g_2\mu_2\mu_2' \delta_{\mu_1,\mu_1'} C_{k;k'}^{(2)} + g_3\delta_{\mu_1,\mu_1'} C_{k;k'}^{(3)} \quad (6.2)$$

$$C_{k;k'}^{(1)} = \sum_{m,m'} V_{k;m}^{pre} D_{m;m'} V_{m';k'}^{pre} \quad (6.3)$$

$$C_{k;k'}^{(2)} = \sum_m V_{k;m}^{pre} V_{m;k'}^{pre} \quad (6.4)$$

$$C_{k;k'}^{(3)} = \sum_m V_{k;m}^{AG} V_{m;k'}^{AG} \quad (6.5)$$

ここで、 $D_{m;m'}$ は、外界からの光入力に内在する空間相関を表し、動物の成育環境を反映する量である。たとえば、ジャングルの中とサバンナと新宿の高層ビル街とではこの相関関数に相違が見られるかもしれないし、この相違が視覚皮質の発達に影響を及ぼす可能性も否定できない。が、ここでは問題を簡略化するために、外界からの光入力も白色ノイズであると仮定し、 $D_{m;m'}$ は単位行列とする。したがって、

$$\Gamma_{k,\mu_1,\mu_2;k',\mu_1,\mu_2}^{pre} = \mu_2\mu_2' (g_1 + g_2\delta_{\mu_1,\mu_1'}) C_{k;k'}^{(2)} + g_3\delta_{\mu_1,\mu_1'} C_{k;k'}^{(3)} \quad (6.6)$$

となる。

さて、次に問題になるのは、 $V_{k;k}^{pre}$ や $V_{k;k}^{AG}$ の具体的な関数形である。 $\mu_2 V_{k;k}^{pre}$ が、サルやネコにおいては中心部と周辺部とが拮抗する同心円状の網膜神経節細胞の受容野を表すことを考慮に入れるならば、メキシコ帽型の関数を選べばよいことがわかる。したがって、次のようにモデル化できる。

$$V_{k,k'}^{pre} = \frac{q_c}{2\pi\lambda_c^2} \exp\left(-\frac{d_{k,k'}^2}{2\lambda_c^2}\right) - \frac{q_p}{2\pi\lambda_p^2} \exp\left(-\frac{d_{k,k'}^2}{2\lambda_p^2}\right) \quad (6.7)$$

$V_{k;k}^{AG}$ に関しては、単純に距離とともに単調に減少する関数として、次のようにモデル化しておこう。

$$V_{k,k'}^{AG} = \frac{q_{AG}}{2\pi\lambda_{AG}^2} \exp\left(-\frac{d_{k,k'}^2}{2\lambda_{AG}^2}\right). \quad (6.8)$$

このようにして、 $V_{k;k}^{pre}$ と $V_{k;k}^{AG}$ から $C_{k;k}^{(2)}$ と $C_{k;k}^{(3)}$ が計算でき、相関関数 $\Gamma_{k,\mu_1,\mu_2;k',\mu_1,\mu_2}^{pre}$ は (6.6) 式によって求められる。

シナプス間の相互作用関数 $V_{jj'}^{post}$ は、近距離的には興奮性であり、遠距離的には抑制性であるとモデル化しよう。このことは、実験的にというよりも、むしろ眼優位性コラム形成などのストライプ模様を再現するための理論研究によって支持されてきたものである¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。敢て解剖学的に解釈するならば、「大脳皮質においては抑制性神経細胞の軸索は興奮性神経細胞の軸索よりも長く、興奮性神経細胞がシナプス結合する範囲よりも遠くの細胞とシナプス結合する」ということになるだろう。

関数形は、 $V_{k;k}^{pre}$ と同様にガウス関数の差で表す。すなわち、

$$V_{jj'}^{post} = \frac{q_{ex}}{2\pi\lambda_{ex}^2} \exp\left(-\frac{d_{k,k'}^2}{2\lambda_{ex}^2}\right) - \frac{q_{inh}}{2\pi\lambda_{inh}^2} \exp\left(-\frac{d_{k,k'}^2}{2\lambda_{inh}^2}\right). \quad (6.9)$$

以上で述べられたモデルをモデルAとしよう。モデルAでは、レチノトピー、左眼と右眼、オン中心型とオフ中心型というサブモダリティすべてをスピン変数の内部自由度として考慮した。次に、レチノトピーと左眼と右眼とオン中心型（またはオフ中心型）のみを考慮した場合をモデルBとしよう。このとき、シナプス間相互作用関数には何ら変更はないが、相関関数は修正を受ける。 μ_2 の値は常に +1 (または -1) であるので $\mu_2\mu_2' = 1$ となり、次の式で与えられる。

$$\Gamma_{k,\mu_1;k',\mu_1'}^{pre} = g_1 C_{k;k}^{(2)} + \delta_{\mu_1,\mu_1'} \left\{ g_2 C_{k;k'}^{(2)} + g_3 C_{k;k'}^{(3)} \right\}. \quad (6.10)$$

6.2. 現実的モデルのシミュレーション

以上のようにして求められた相関関数と相互作用関数を用いて、モデルAとモデルBに対し

て熱浴法に基づくモンテカルロシミュレーションをおこなった。初期パターンとしては、ラフなトポグラフィーをもち、左眼由来と右眼由来の神経終末は皮質上にランダムに配列し、オン中心型とオフ中心型の神経終末も同様にランダムに配列したパターンを用いた。

図7aは、シミュレーションから得られたモデルAに対する眼優位性コラムのパターンを表す。右眼由来の神経終末と左眼由来の神経終末が2次元的な視覚皮質上で不規則な模様をなして棲み分けることを示している。図7bは、十字形の明るい像を網膜上に提示したときに視覚野入力層でアクティビティを伝えるシナプス終末の分布を表す。大極的には十字形を保存しているが、島状に分離した領域が多数みられる。このことから、トポグラフィーは大極的には成立しているが、局所的にはいたるところで壊れていることがわかる。図7cは、オン中心型細胞からの神経終末とオフ中心型細胞からの神経終末とがストライプ状に棲み分けるようすを表す。式(5.5)に従い、自己組織化によって得られたスピン配位を用いていくつかの視覚野細胞について計算した受容野を図8に示す。図2c-eに示したような形の受容野が本モデルから得られることがわかる。

図9は、モデルBから得られた眼優位性コラムのパターンとトポグラフィーを示すものである。モデルAから得られる眼優位性コラムのパターンはバンドの幅がゆらいだ不規則なパッチ状の模様であったが、モデルBから得られる眼優位性コラムのパターンはバンドの幅が一定のストライプ模様である。また、図9bからわかるように、モデルAとは異なりアクティビティを伝えるシナプス終末の分布がきれいな十字形になることから、モデルBではトポグラフィーは微視的にもよく保存していることがわかる。モデルBに対する受容野を求めてみると図10のようになる。これらは、モデルAの場合が方位選択性をもつ受容野であったのとは異なり、網膜や外側膝状体の出力細胞においてみられるのと類似の同心円状の受容野である。

ここで、実験的に得られているサルとネコに対する眼優位性コラムのパターンと上記の2つのモデルから得られたパターンとを比較してみよう。図9aのパターンは、バンドの幅がいたるところで一定であるという点において、マカクザルの第一次視覚野にみられる眼優位性コラムのパターン(図11a)とよく似ている。一方、図7aのパターンは、バンドの幅が一定せず不規則にゆらいでいるという点においてネコの視覚野にみられる眼優位性コラムの形状(図11b)に合致する。また、モデルBに対して得られた受容野(図10)はすべて、同心円状のものであったが、このことは、むしろ、マカクザルの入力層である4C β 層では同心円状の受容野しか存在しないという生理学的事実に符合する。一方、モデルAからはオン反応領域とオフ反応領域とが配列することによってある特定の方位をもつ受容野が得られた。このことから、モデルAの結果は、方位選択的な受容野をもつ細胞がネコの視覚野第4層には存在するという実験事実と整合する。以上のことから、モデルAはネコの、モデルBはサルの第一次視覚野入力層における求心性の投射の発達を再現するモデルとなっていると言えそうである。もしもそうであるならば、次に示すいくつかの予言が可能である。

すなわち、(1)サルでは微視的にもトポグラフィーが成立するのに対し、ネコでは巨視的にしか成り立たない。また、(2)ネコの視覚野においては、オン中心型細胞の神経終末とオフ中心型細胞の神経終末とが棲み分けた一種のコラム構造が存在する。また、サルの外側膝状体

ではオン中心型とオフ中心型の細胞がどちらも存在するにもかかわらず、どちらか一方だけを考慮したモデルBがサルの視覚野の発達をよく再現することから、オン中心型とオフ中心型の神経終末の間にはほとんど相互作用が働かないと考えられる。この性質は、(3)サルに入力層の4CB層内ではオン中心型細胞由来の終末とオフ中心型細胞由来の終末とがさらに細かい層に別れていることを示唆する。

現在、これらのモデルはさまざまな角度から検討しているところであるが、比較的現実的な系に対して適用が可能であり、実験事実を説明および予言することができそうである。例えば、電気生理実験において示されているように、個々の細胞の受容野から方位、空間周波数などの受容野を特徴づけるパラメータを抽出し、皮質の2次元空間上にマップすれば方位選択性コラム、空間周波数コラムなどが本モデルからも得られるであろうと思われる。

6.3. 簡単なモデル^{18),19)}

なぜ眼優位性コラムのパターンはストライプ状に形成されるのかをより分かりやすくするために、次に述べる近似をおこなう。すなわち、レチノトピーは既に形成されたものとして、左眼/右眼の自由度のみに着目する。このとき、数学的な議論の詳細は省略するが、スピン変数をレチノトピーに関するものと左眼/右眼に関するものとに因子分解しハミルトニアン(4.3)を書き換えると、イジングスピン系のハミルトニアン(6.11)に帰着する。

$$H = - \sum_j h_j s_j - \frac{J}{2} \sum_{j \neq j'} \sum_{j'} U_{jj'} s_j s_{j'}. \quad (6.11)$$

ここで、左(右)脳におけるイジングスピンの値は、外側膝状体からの神経投射の終末が左(右)眼由来ならば(+1)、右(左)眼由来ならば(-1)を与えるものとする。ただし、 $U_{jj'}$ はスピン間相互作用関数を表し、パラメータ h と J はそれぞれ以下のようにになる。

$$h = \alpha \cdot \text{sgn}(\bar{\zeta}), \quad (6.12)$$

$$J = q(1 - r), \quad (6.13)$$

ここでさらに、 h と J を表すために用いられたパラメータ r と α は、それぞれ左右の網膜神経活動間の相関強度と左右の網膜の平均的神経活動に関する不均衡性を表す。また、取り得る値の範囲は次のように設定する。

$$0 \leq r \leq 1, \quad (6.14)$$

$$-1 \leq \alpha \leq 1.$$

(6.15)

$r=1$ は左右の網膜神経節細胞が同期して活動する場合を、 $r=0$ はまったく同期せずに活動する場合を表す。また、 $\alpha=1(-1)$ は同(対)側眼の網膜のみが活動し他方が活動しない場合を、 $\alpha=0$ は左右の網膜の平均的活動度において不均衡性がないことを表す。

この系に対するシミュレーションの結果を図12と13に示す。図12は、このモデルによって得られた眼優位性コラムと眼優位性ヒストグラムを表す。左右眼の相関強度 r を小さくするときランダムな一様相から縞模様が析出してくる。それぞれの図の右側のヒストグラム(眼優位性ヒストグラム)は、眼優位性の度合に応じた細胞の分布をシミュレーションの結果に基づいて計算したものである。横軸の数値は単眼の優位性を表し、ヒューベルとウィーゼルの定義に従って7つのグループに分けた。1は完全に対側優位を、7は完全に同側優位を、4は完全な両眼性を表す。一様なランダムパタンのときには両眼性の応答を示す細胞が多くシングル・ピークの分布を呈するが、縞模様が明瞭になるにつれてU字型の分布に移行するのがわかる。

図13は、左右眼に不均衡な活動度が生じた場合の眼優位性コラムのパターンを示すものである。 $\alpha=0$ のときはストライプ様のパターンが得られるが、不均衡性のパラメータ α が大きくなるにつれ非対称のストライプ模様になり、ある値を超えるとパターンは質的に変化しブロップ様のパターンになる。さらに α が大きくなると、ついには完全に一様なパターンになってしまう。

ここで、ストライプやブロップのように、特定の長さのスケールをもつパターンが現れるのは、用いたシナプス間の相互作用関数が近距離的には正、遠距離的には負の値をとるメキシコ帽のような形をしていることによる¹⁰⁾。このことは、磁性薄膜においてみられるストライプ様のドメイン構造の形成が近距離的強磁性相互作用と遠距離的反強磁性相互作用との競合によるという事実²⁰⁾と本質的には等価である。換言すれば、眼優位性コラム形成の問題は、パラメータを読みかえるだけで数学的には等価な磁性薄膜におけるドメイン構造形成の問題に帰着するということである。このとき、片眼視覚遮閉のように網膜神経節細胞の活動度の左眼右眼に関する不均衡性は、磁性薄膜における外部磁場に対応する。薄膜に垂直に磁場をかけたときには、磁場と同じ方向に磁化した縞領域の幅が広くなり、反対方向に磁化した縞領域の幅は狭くなる。これに対応して、片眼視覚遮閉の状態ですべてのサルでは、閉じていた眼由来の神経終末が支配する縞の幅が狭くなり、開いていた眼由来の神経終末が支配する縞の幅が広くなる。

このような縞構造を形成するためには、どの神経終末が左眼由来で、どれが右眼由来かを識別する機構が必要である。しかしながら、神経終末自体には眼球由来を表示したマーカーは特には付いていないようである。そこで、終末が伝えるインパルス発射の時間パターンがマーカーの代替機能となると考えられよう。すなわち、同じ眼球から送られて来るインパルス発射の時間パタンの間には高い相関が、異なる眼球からは低い相関があると考えればよい。この理論では、終末間の識別は1層手前の神経細胞層における活動度間の相関関数によってなされるのである。

磁性薄膜との類推から言えることは、眼優位性コラムの形成もまた一種の相転移現象であるということである。そこで、このことをより明確に示すために、パタンのフーリエ成分を調べたのが図14である。ストライプ模様が明瞭になるに従って眼優位性コラムの周期に等しい波長のフーリエ成分が成長していくようすがわかる。すなわち、無秩序な状態においてはフーリエ成分の振幅はみな小さいが、ストライプ模様が明瞭な秩序立った状態においては最大振幅は大きな値になる。このことから、フーリエ成分の最大振幅を秩序変数と見做すことが可能であると考えられる。図15は、フーリエ成分の最大振幅を秩序変数とした場合に、秩序変数 ϕ と秩序変数のゆらぎ χ が相関強度 r に対してどのように振る舞うかを示すものである。このとき、 ϕ が立ち上がる r の値において、ゆらぎ χ （熱力学的には感受率に対応）が鋭いピークをもつことから、この r 値が相転移点を与えることがわかる。 $r=0.725$ は、こうしてシミュレーションから得られたこの系における相転移点の値である。以上のことを総合して、左右眼における活動度の不均衡性の大きさに比例するパラメータ α/q と相関強度 r が張る2次元パラメータ空間に相図を描いたものが図16である。左右眼における活動度の不均衡性 α/q に応じて3種の相が出現しうる。それは、特定の波長をもって同側由来と対側由来のシナプスが棲み分けた構造を示す2種類の秩序相（S:ストライプ相、B:プロップ格子相）と、特定の波長をもたない無秩序相（U:一様相）である。また、不均衡性を大きくしていく場合と小さくしていく場合では、S相とB相の間でヒステリシス現象が見られることから、S相とB相の間の転移は一次相転移であろうと予想される。

以下に、この相図を用いて既存の生理学的データを整理してみよう。

* * *

動物が生まれる直前には、両眼への視覚刺激が与えられないが、網膜神経節細胞の自発発火によって縞模様の形成が促されることが予想される。実際、サルにおいては母胎内で既に眼優位性コラムの周期的パターンが形成され始めていることが報告されている²¹⁾。このとき、左右眼での発火には何ら同期する理由がないので、相関強度は $r=0$ と考えられる。生後は、外界からの視覚刺激によって神経節細胞の発火はある程度同期するため、相関強度は $0 < r < 1$ のある値をとる。ここで、 r が臨界値 r_c よりも小さければやはり縞模様が形成され、大きければ特定の周期をもたない一様なパターンが得られるはずである。正常な視覚環境(図16の点N)で飼育されている動物では $0 < r < r_c$ という条件が満たされるので、眼優位性の縞模様が形成されるものと考えられる。

また、ストライカーとストリ克蘭ドは、幼若ネコを用い、網膜の電氣的活動をテトロドトキシシン（フグ毒）で完全に抑えた上で次のような実験を試みた²²⁾。すなわち、視交叉（図5）に電極を埋め込み、右眼由来の軸索と左眼由来の軸索とに同期した電氣的パルスを送りながら育てることによって視覚野細胞の眼優位性の発達を調べた(図16の点SES)。その結果、ほとんどの視覚野細胞は両眼への刺激に対して同程度の応答を示した。したがって、この実験は、左右眼での相関が大きい場合には眼優位性コラムは形成されないことを示す。このこ

とは、理論的には $\alpha > r_c$ と考えることによって説明できる。また、彼らはふたつの視神経にそれぞれ電極を埋め込み、10秒間隔で一方ずつ刺激を与えた場合についても調べた。その結果、多くの視覚野神経細胞は単眼にしか応答しなかった。理論的には、交互刺激は実効的には相関強度 r を小さくし、 $\alpha < r_c$ となるということから、この現象も、眼優位性の縞模様がより明瞭になったため単眼性の細胞が増えたと理解できる。

動物を暗室で飼育したり、両眼の瞼を縫合して育てたりといった両眼性視覚遮閉(図16の点BD)の実験²³⁾においては、基本的には生まれる直前の状態とほとんど同じパラメータ領域($r \sim 0, \alpha = 0$)にあると考えられ、やはり縞模様が形成されるはずである。ただし、正常環境で育てた場合よりも縞模様はむしろ明瞭になると予想される。このことは、人工的斜視の実験および視覚遮閉を施す眼球を一日おきに左右交替させる実験とに共通の現象であると考えられ、電気生理実験によって両眼に応答する視覚野の細胞に著しい減少または完全な消失があることが示された。しかしながら、この場合、解剖学的には神経終末の棲み分けがみられない²⁴⁾ことから、電気生理実験で測定されたものと解剖学的に得られた構造とは別物である可能性がある。筆者の理論は電気生理による結果を支持することから、シナプスの競合的安定化の機構はまず機能的変化を引き起こし、しかる後に不用なシナプスの脱落によって解剖学的縞模様が現れると解釈できる。このとき、この脱落の過程はある程度の光刺激を必要とするために、両眼性視覚遮閉においては縞模様が現れなかったのであろうという仮説が成り立つ¹⁹⁾。

また、この理論から次のような現象も予言できる。片眼視覚遮閉時に皮質内の抑制性神経細胞の活動を選択的に活性化すれば、平均膜電位 $\bar{\zeta}$ が過分極を起こすために(6.12)式によって $\alpha > 0$ にもかかわらず $h < 0$ となる場合が存在する。すなわち、通常の結果とは逆に、視覚遮閉されている側のストライプの幅が、そうでない側のストライプの幅よりも広くなることがわかる。

実は、GABA受容体を選択的に活性化するムシモールという薬物をサルの上質に投与しながら、片眼視覚遮閉を行った最近の生理実験²⁵⁾によって、この予言は実証されている。また、その実験条件では抑制が利きすぎているため、第4層の神経細胞のインパルス発射は見られなかった。にもかかわらず、通常とは逆向きではあるがシナプス可塑性を反映した眼優位性のシフトが存在したことから、この可塑性には、シナプス後神経細胞のインパルス発射は必要がないことがわかる。したがって、このことからシナプス後神経細胞のインパルス発射を必要とする従来のヘッブ則は否定され、NMDAメカニズムのような局所的ヘッブ則の妥当性が支持されたのである。

7.まとめと展望

既に、ヘッブ・シナプスに基づいて神経回路の自己組織化についてのモデルがいくつか提唱されているが、実験でみられるコラム構造が形成されるか否かという単純な問題に終始し

てきたように感じられる。著者は、さらに一步踏み込んで、外部環境がさまざまに変化したときコラム構造はどのように自己組織化されるのかという問題の提示を試み、それに答えを与え得る数学的理論を模索してきた。本理論のエッセンスは、「類は友を呼ぶ」法則であり、その「類」を識別する指標が神経細胞から送られてくるインパルス列の時間パターンである。すなわち、よく似た時間パターンでインパルスを発射する神経細胞の終末は互いに集まろうとする傾向にあり、一方、異なる時間パターンでインパルスを発射する細胞の終末は互いに斥けあう傾向にある。それゆえ、外界からの刺激を受ける感覚器官において強い相関を持ってインパルスを発射する二つの神経細胞が投射する先は、皮質上で互いに隣接するわけである。

この理論は、局所的ヘップ則及び栄養因子をめぐる競合に関するミクロなレベルの生物学的知見と整合するように構築されているので、理論から得られた結果は実験データとの詳細な比較が可能である。また、スピン系の熱力学の問題への焼き直しによって、神経系の自己組織化に対する物理的描像が描きやすくなった。本稿では議論しなかったが、方位選択性コラム¹²⁾、色特異性プロップ、聴覚野における周波数選択性コラムの形成、バレルマップの形成¹²⁾などのモジュール構造の形成に対しても本理論は適用可能であることが期待される。

本理論はNMDAタイプ受容体の作用機序をモデル化した局所的ヘップ則に基づいていることはすでに指摘したところであるが、このNMDAタイプ受容体は大脳皮質上に遍在すること、および皮質内投射の基本的入出力関係の普遍性とを考慮すれば、本項で取り上げた第一次感覚野に限らず、さらに内奥の感覚野やいわゆる連合野への理論の適用も可能と考えられる。例えば、下側頭葉には複雑な図形の認識に関係する神経細胞²⁷⁾、ヒトの顔に選択的に応答する神経細胞²⁸⁾、視覚パタンの短期的記憶に関与する神経細胞²⁹⁾などが集まっている。このような細胞の応答特性もシナプス結合様式によって決定されると考えられる。ただし、第一次感覚野と違って高次の領野では考慮しなければ神経細胞層の数は感覚受容器から勘定して相当数に達することに加え、フィードバック結合やループなどが関与してくるため、本稿で論じたようなフィードフォワード結合の自己組織化だけでは済まなくなる。したがって、感覚器側から徐々に攻めていくとか、特定のサブモダリティだけを切りだしてモデル化するとか、何らかの工夫が必要になるであろう。

本稿では、神経回路の発達を神経活動に依存した自己組織化の過程とみなして、コラム構造の形成を論じたが、ここで特に強調したいことは、神経回路の自己組織化を単なるパターン形成の問題として捉えるのは適当ではないということである。なぜなら、自己組織化は神経系における動的な機能構造連関の一過程であり、形成されたコラム構造は、いみじくもヒューベルとウィーゼルによって機能的構造 (Functional architecture)⁸⁾と呼ばれたように神経情報処理の基本単位と考えられる。また、最大情報保持原理との関係からみてもパターン形成以上の意味をもつことが肯けよう。本理論では、自己組織化を促進するのが神経細胞の活動度間の相関であったことを考えれば、単一の神経細胞の放電頻度のような活動度それ自体よりも、複数個の細胞間での活動度の時空間相関こそが情報を担っていると言えるのではないだろうか。実際、我々がものごとを理解するときは、事象と事象の関係性 (事象間の相関) を通しておのおのの事象の意味や価値概念を浮き上がらせているように思える。このように、事物

の関係性から現象を捉えようとする研究方法として構造主義がある。著者は、ここで論じた脳の物性論を超えて、取りあえず保留にしておいた精神作用や心の問題に切り込んでいくときには構造主義的ものの見方が重要になるであろうと考えている。

参考文献

- 1) S.W.Kuffler, J.G.Nicholls and A.R.Martin: From Neuron to Brain. Sinauer, 1984.
- 2) S.Tanaka: Self-Organization of Functional Architecture. In Neural Networks for Perception (ed. H.Wechsler) Academic Press, in press.
- 3) G. L. Collingridge and T. V. P. Bliss : NMDA receptors - their role in long-term potentiation. Trends in Neurosci.10, 288-293 (1987).
- 4) A.Kleinschmidt, M.F.Bear and W.Singer: Blockade of "NMDA" receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex, Science 238, 355-358 (1987).
- 5) C.W.Cotman, D.T.Monaghan, O.P.Ottersen and J.Storm-Mathisen: Anatomical organization of excitatory amino acid receptors and their pathways. Trends in Neurosci. 10, 273-279, (1987).
- 6) A.B.MacDermott and N.Dale: Receptors, ion channels and synaptic potentials underlying the integrative actions of excitatory amino acids. Trends in Neurosci.10, 280-288 (1987).
- 7) D.O.Hebb: The organization of behavior. (Wiley, 1949).
- 8) D.H.Hubel, T.N.Wiesel: Functional architecture of macaque monkey visual cortex, Proc. R. Soc. Lond. B198, 1-59 (1977).
- 9) C.Von der Malsburg: Self-organization of orientation selective cells in the striate cortex", Kybernetik 14, 85-100 (1973).
- 10) S. Tanaka: Theory of self-organization of cortical maps: mathematical framework. Neural Networks 3, 625-640 (1990).
- 11) R.Linsker: An application of the principle of maximum information preservation to linear systems. In Advances in Neural Information Processing Systems 1, (Touretzky D.S.(Ed.), Morgan Kaufmann, 1989) pp.186-194 .
- 12) S.Tanaka: Experience-dependent self-organization of biological neural networks. NEC Research and Development, No.98, 1-14 (1990).
- 13) 有本卓: 現代情報理論, pp.49-60, (社) 電子通信学会, 1978.
- 14) S.Tanaka: Interaction among ocularity, retinotopy and on-center/off-center pathways during development. In Advances in Neural Information Processing Systems 3, (Touretzky D.S.(Ed.), Morgan Kaufmann Inc., 1991) .
- 15) D.N.Mastrorade: Correlated firing of retinal ganglion cells. Trends in Neurosci.12, 75-80 (1989).
- 16) N.V.Swindale: A model for the formation of ocular dominance stripes. Proc. R. Soc. London B 208, 243-264 (1982).
- 17) K.D.Miller, J.B.Keller and M.P.Stryker: Ocular dominance column development: Analysis and simulation. Science 245, 605-615 (1989).
- 18) S.Tanaka: Theory of ocular dominance column formation - Mathematical basis and

- computer simulation. *Biological Cybernetics* 64, 263-272 (1991).
- 19) S. Tanaka: Phase transition theory for abnormal ocular dominance column formation, *Biological Cybernetics*, in press.
- 20) T. Garel and S. Doniach: Phase transitions with spontaneous modulation-the dipolar Ising ferromagnet. *Phys. Rev. B* 26, 325-329 (1982).
- 21) P. Rakic: Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey. *Nature* 261, 467-471 (1976).
- 22) M. P. Stryker and S. L. Strickland: Physiological segregation of ocular dominance columns depends on the pattern of afferent electrical activity. *Invest. Ophthalmol. Suppl.* 25, 278 (1984).
- 23) T. N. Wiesel and D. H. Hubel: Ordered arrangement of orientation columns in monkeys lacking visual experience. *J. Comp. Neurol.* 158, 307-318 (1974).
- 24) N. V. Swindale: Absence of ocular dominance patches in dark-reared cats. *Nature* 290, 332-333 (1981).
- 25) H. O. Reiter and M. P. Stryker: Neural plasticity without postsynaptic action potentials: Less-active inputs become dominant when kitten visual cortical cells are pharmacologically
- 26) E. R. Kandel and J. H. Schwartz: *Principles of Neural Science* (Elsevier, 1985).
- 27) K. Tanaka, H. Saito, Y. Fukada and M. Moriya: Coding visual images of objects in the inferotemporal cortex of the macaque monkey. *J. Neurophysiol.*, in press.
- 28) S. Yamane, S. Kaji and K. Kawano: What facial features activate face neurons in the inferotemporal cortex of the monkey? *Exp. Brain Res.* 73, 209-214 (1988).
- 29) Y. Miyashita and H. S. Chang: Neuronal correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortex. *Nature* 331, 68-70 (1988).
- 30) D. H. Hubel, T. N. Wiesel and S. LeVay: Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 278, 377-409 (1977).
- 31) P. A. Anderson, J. Olavarria and R. C. Van Sluyters: The overall pattern of ocular dominance bands in the cat visual cortex. *J. Neurosci.* 8, 2183-2200 (1988).

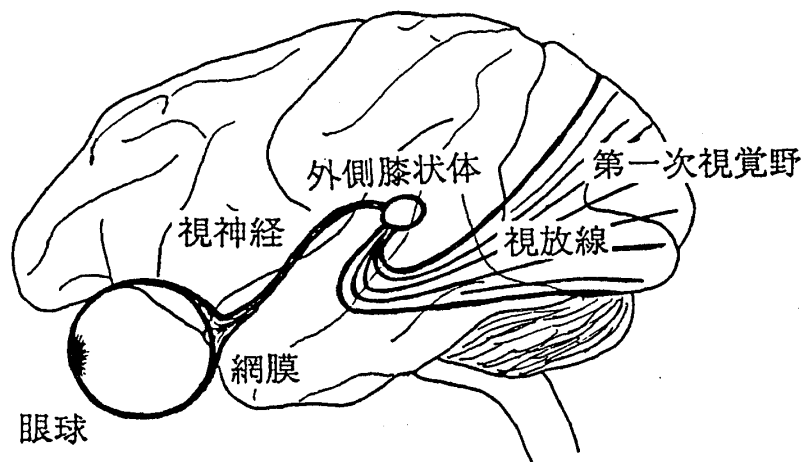


図1 視覚入力系の模式図

網膜で受け取った光刺激は網膜の出力細胞である神経節細胞で電気的なインパルスに変換され、視神経を通して外側膝状体に伝えられる。さらに、視覚信号は、視放線を伝わって大脳皮後頭葉にある第一次視覚野へと運ばれる。

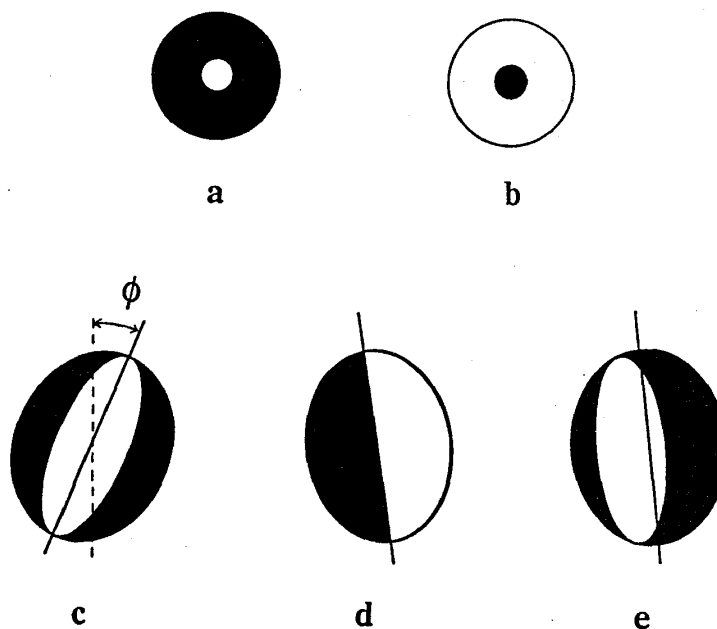


図2 受容野の内部構造

白い領域は光照射によってインパルス発射を促進する部分を、黒い領域は光刺激によってインパルス発射を抑制する部分を表す。aとbは、それぞれオン中心型およびオフ中心型細胞の受容野で、ネコの網膜神経節細胞や外側膝状体神経細胞の多くがこの2型に属する。cからeはネコの第一次視覚野でみられる単純型細胞の代表的な受容野を表す。 ϕ は、受容野の傾き（方位）を表す。

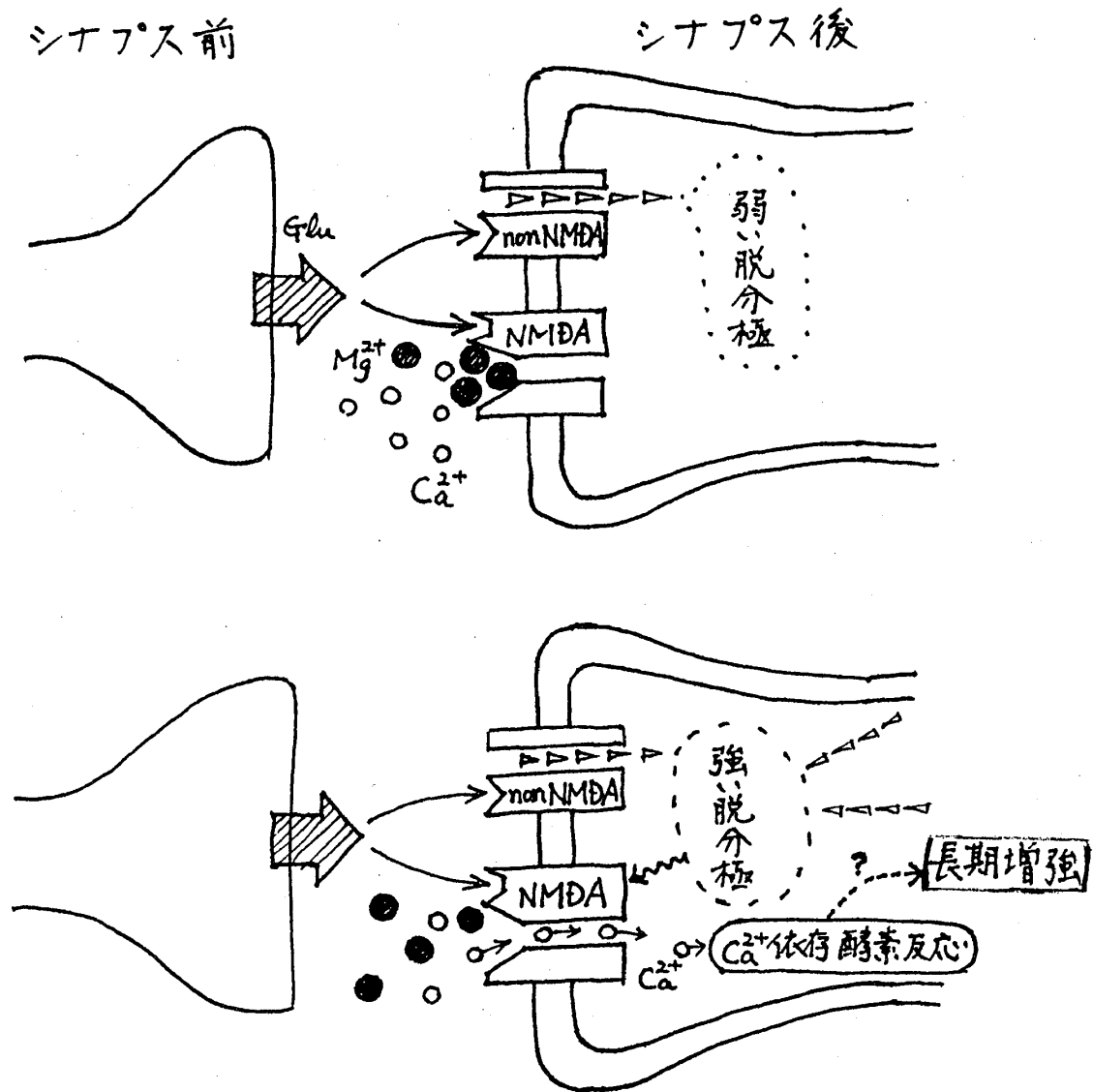


図3 NMDAタイプ受容体の関与する長期増強現象

シナプス前終末からの伝達物質の放出とシナプス後膜の脱分極との同時生起によって、NMDAチャネルの蓋をしていた Mg^{2+} イオンがはずれ、 Ca^{2+} イオンなどのカチオンが細胞内に流れ込む。次に、 Ca^{2+} イオンに依存する細胞内の一連の酵素反応が開始し、最終的に長期増強が起こりシナプス伝達効率が上昇する。

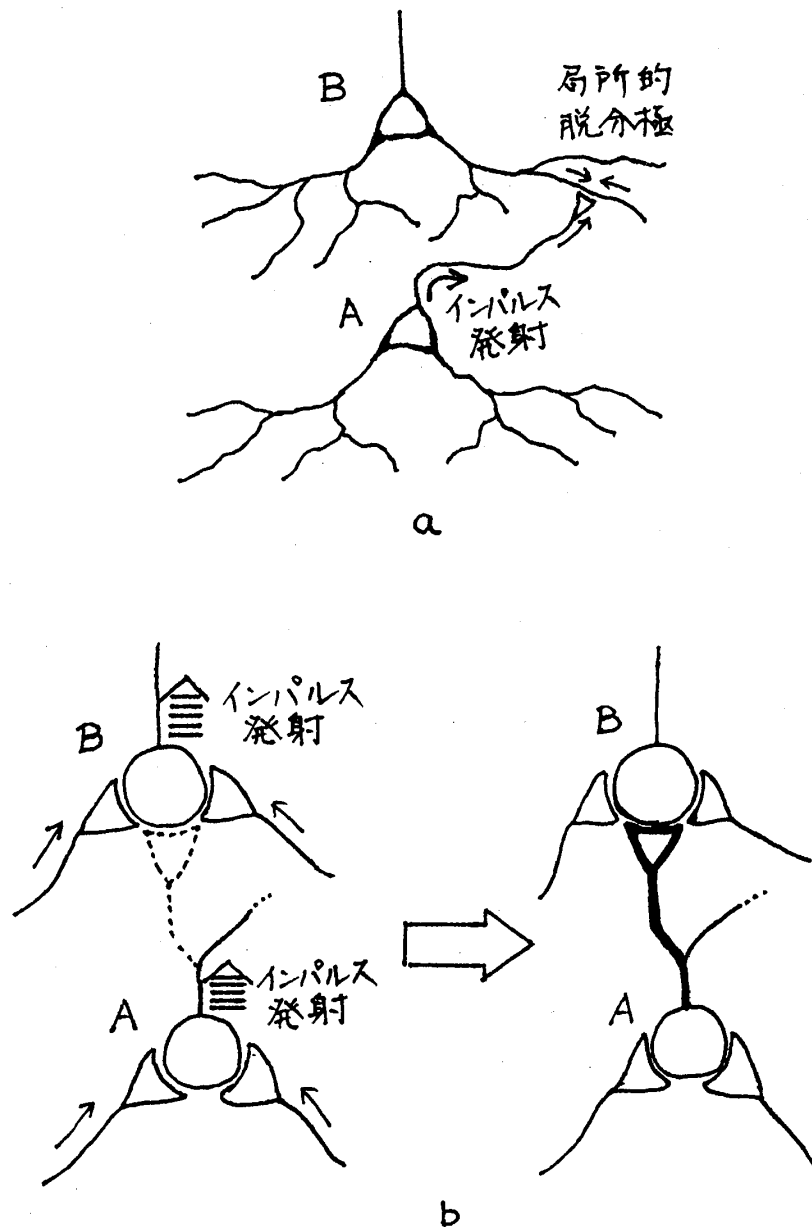


図4 NMDAメカニズムとヘップ則

aは、NMDAメカニズムを表す。シナプスの前部からの伝達物質の放出とそのシナプスの後膜における脱分極との同時生起によって安定な機能的シナプス結合に分化する。bは、従来のヘップ則を表す。神経細胞AとBにおけるインパルス発射が同時に起こったときにシナプス結合が形成される。また、すでに存在していた場合にはシナプス伝達効率が増加する。

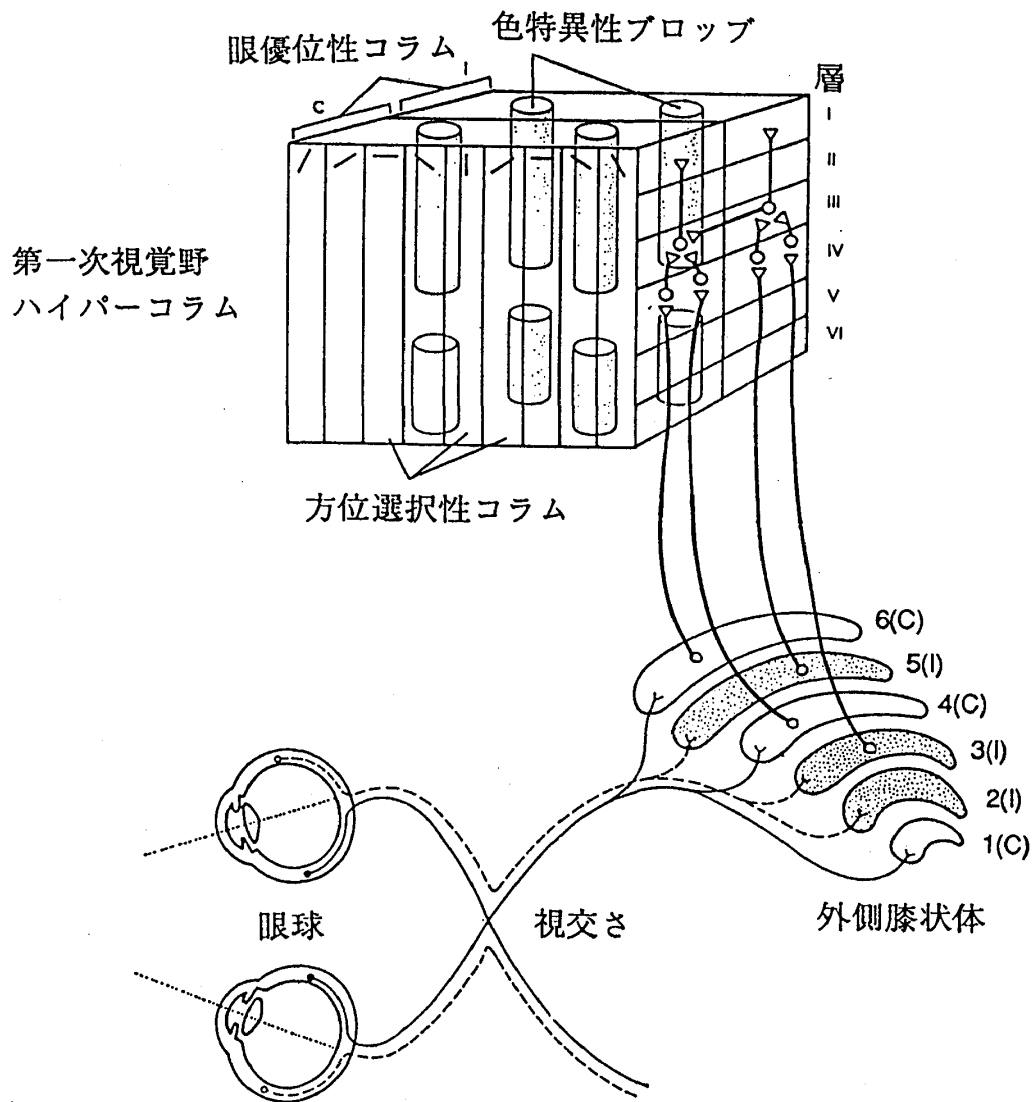


図5 網膜膝状体有線路と視覚野のコラム構造

網膜から第一次視覚野への神経連絡とコラム構造を表す。サルなどの哺乳動物では、右眼左眼に関わらず左視野（正中線より左側の視野）の情報が右脳に行き、右視野（正中線より右側の視野）の情報が左脳に入る。大脳半球の第一次視覚野には、眼優位性コラム、方位選択性コラム、色特異性ブロックという機能的構造が存在する。（文献 26）から修正して転載）

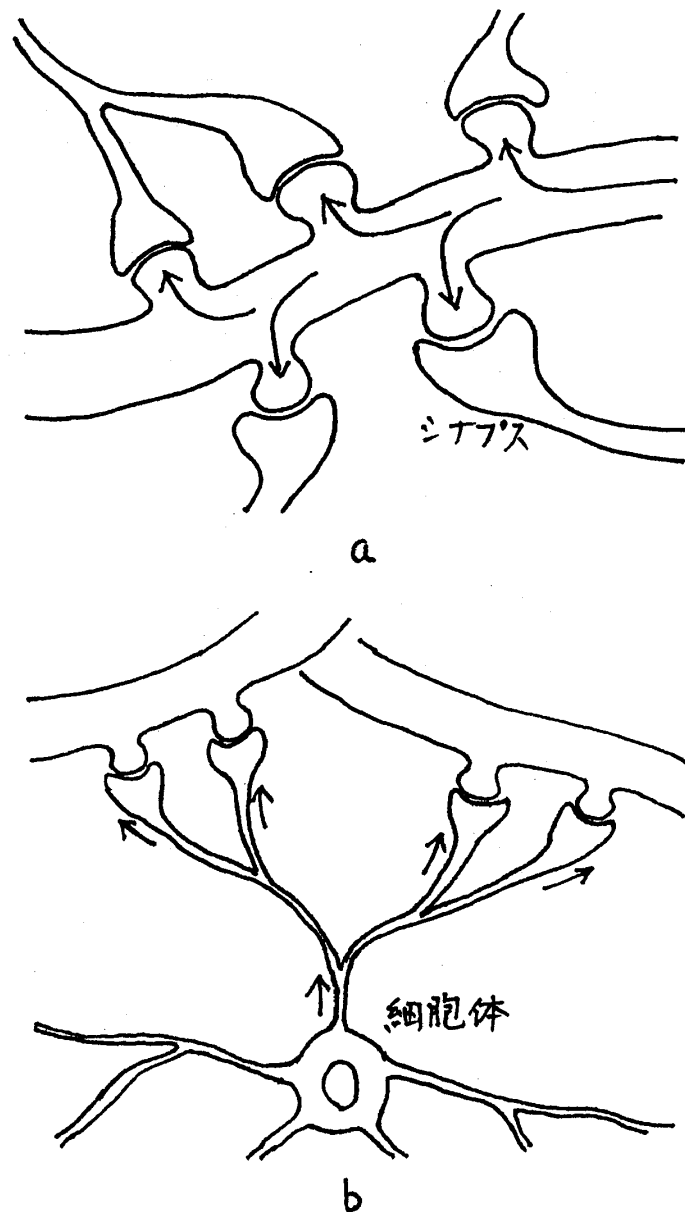


図6 シナプス結合の維持に対する2つの作用機序

aは、シナプス後因子の流れを示す。標的神経細胞の樹状突起から放出され、さらに近傍の機能的シナプスにより取り込まれたシナプス後因子によって、前駆的シナプスが機能的シナプスへと安定化する。このとき、単位時間に放出される因子の量に制限があると仮定すれば、機能的シナプスの密度が高いほど一つ当りの機能的シナプスが吸収できる量が減るため、前駆的シナプスを安定化させる力が弱まる。このため、シナプス数の増加はシナプス密度が高いほど抑えられ、結果的にシナプス密度はある値に収束する。bは、シナプス前因子の流れを示す。シナプス前側の細胞体または近傍のグリア細胞で合成されたシナプス前因子が、軸索輸送によってシナプス部位まで送られ、そこでシナプスを安定化させるものと考えられる。

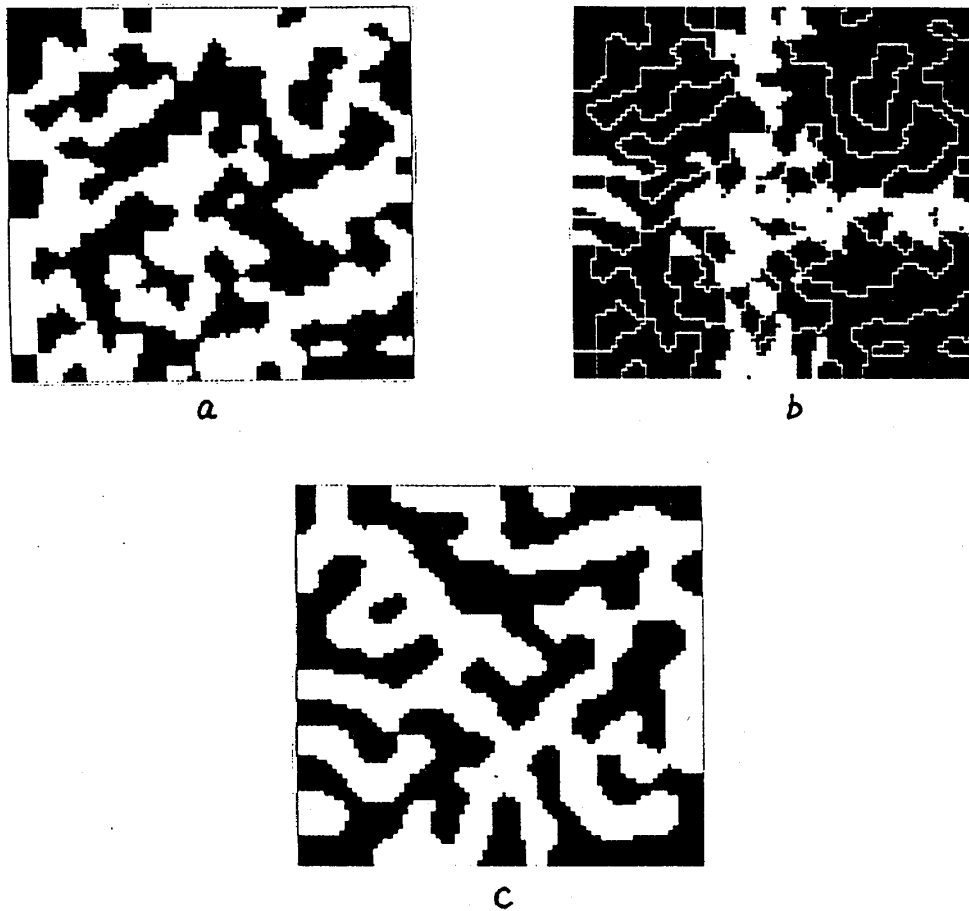


図7 モデルAから得られたシナプス終末分布

視覚一次野の入力層を80×80のグリッドで表す。a: 白いドットは右眼優位の神経終末が存在する場所、黒いドットは左眼優位の神経終末が存在する場所を表す。b: 十字形の光刺激を提示したときにアクティブになるシナプス終末の分布。c: 白いドットはオン中心型、黒いドットはオフ中心型の神経終末を表す。

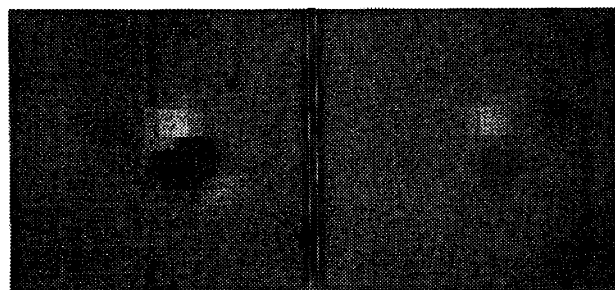


図8 モデルAから得られた典型的な受容野

左は左眼だけで見たときの右は右眼だけで見たときの受容野を表す。

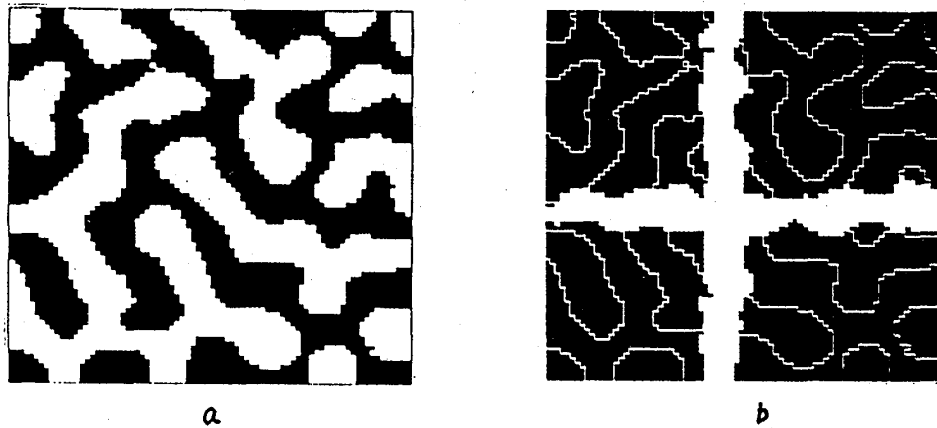


図9 モデルBから得られたシナプス終末分布

a: 白いドットは右眼優位の神経終末が存在する場所を黒いドットは左眼優位の神経終末が存在する場所を表す。b: 十字形の光刺激を提示したときにアクティブになるシナプス終末の分布。

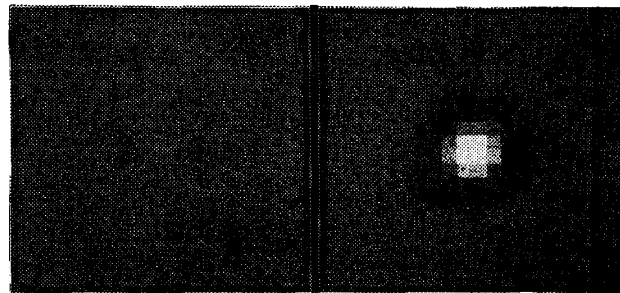
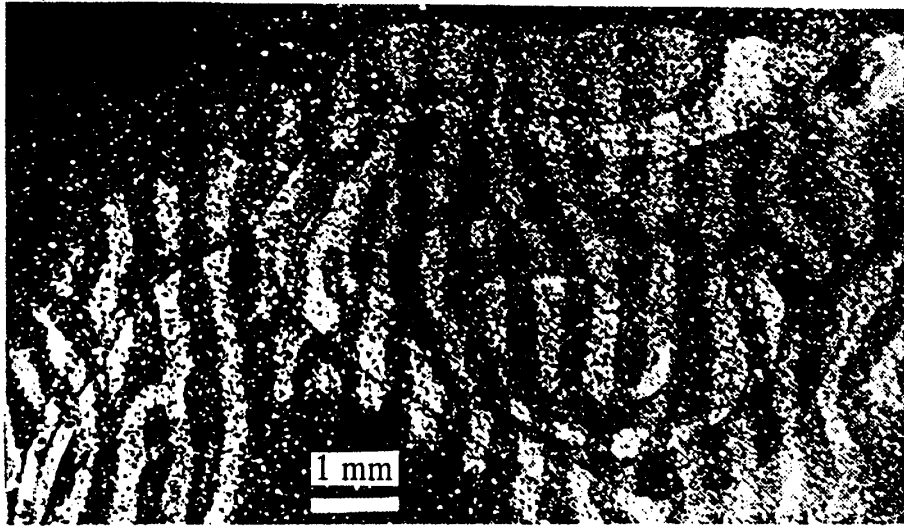


図10 モデルBから得られた典型的な受容野

左は左眼だけで見たときの右は右眼だけで見たときの受容野を表す。左眼に対する受容野には構造がみられないことから、この神経細胞は単眼性細胞であることがわかる。



a



b

図11 実験から得られたサルとネコの解剖学的眼優位性コラム

aは正常なサルの眼優位性コラムのパターン（文献30）より転載）。bは正常なネコの眼優位性コラムのパターン（文献31）より転載）。

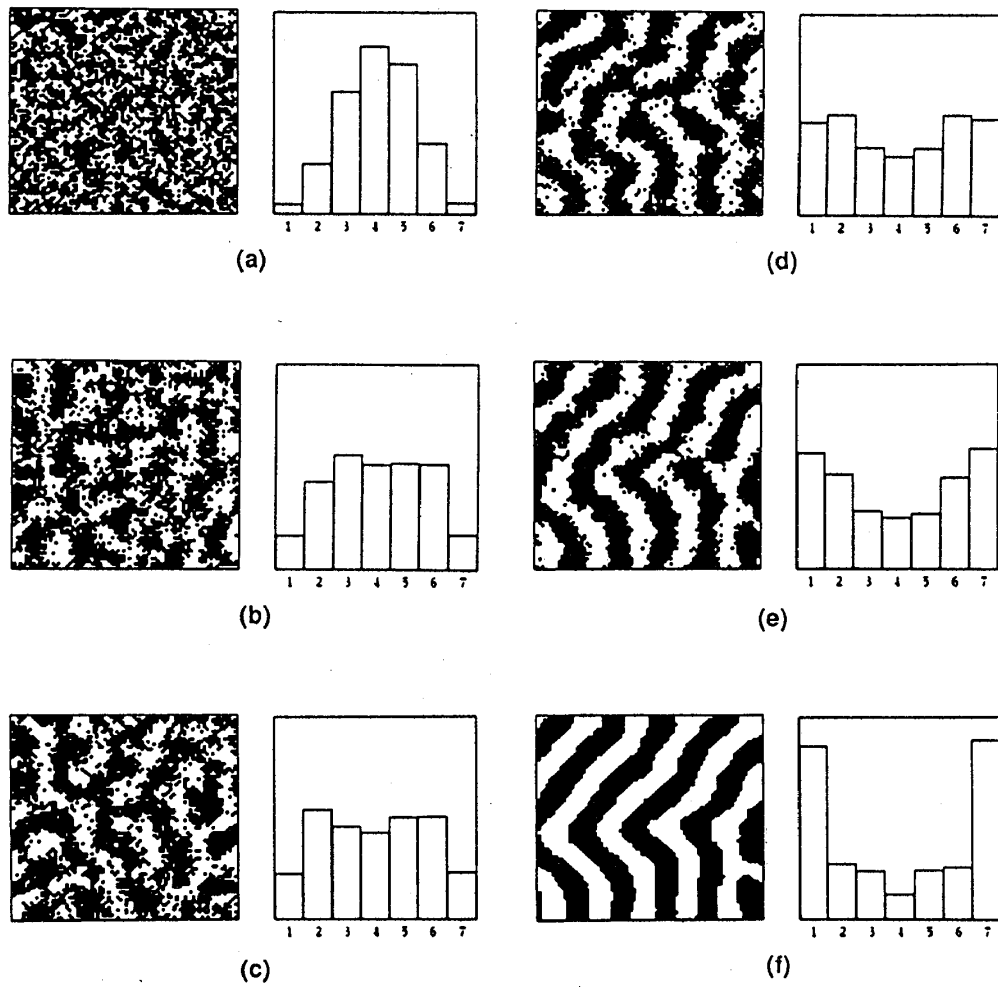


図 1.2 モデルCによる眼優位性コラムと眼優位性ヒストグラム

相関強度 r を $r=0.90$ から $r=0.40$ まで徐々に小さくしたときの眼優位性コラムのパターンとヒストグラム。(a) $r=0.90$, (b) $r=0.84$, (c) $r=0.82$, (d) $r=0.78$, (e) $r=0.75$, (f) $r=0.00$. (文献18) から転載)

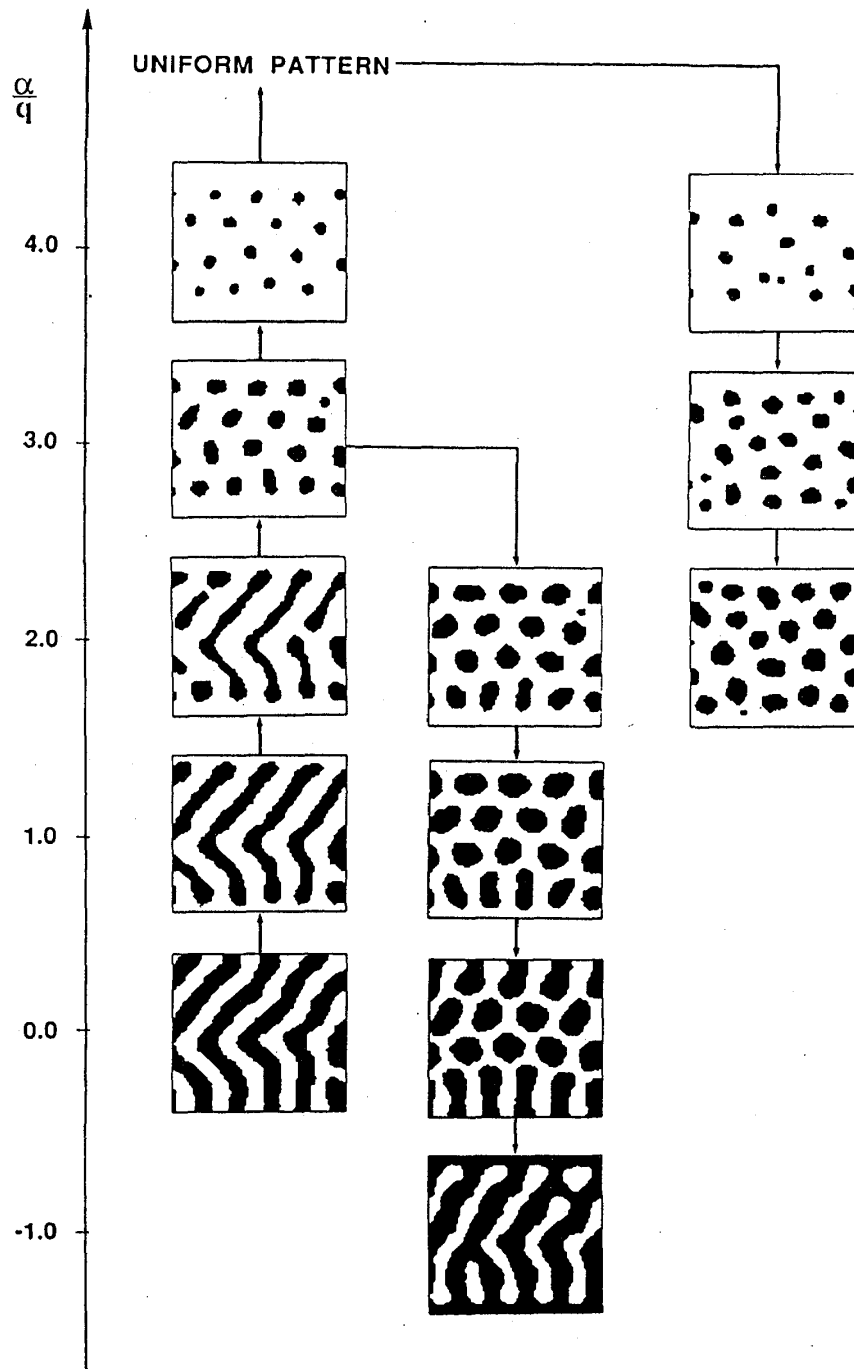


図1.3 左右眼に不均衡な活動度が生じた場合の眼優位性コラム

縦軸は不均衡性の度合い α/q を表す。矢印はシミュレーションにおいてパラメータを変化させた方向を示す。 $\alpha/q=1,2$ では、不均衡性の度合いを増加させるときにはストライプ模様がみられるが、減少させるときにはブロッコリ模様が見られる。すなわち、パラメータ値の履歴に依存してパターンが質的に変わることがわかる。(文献18)から転載)

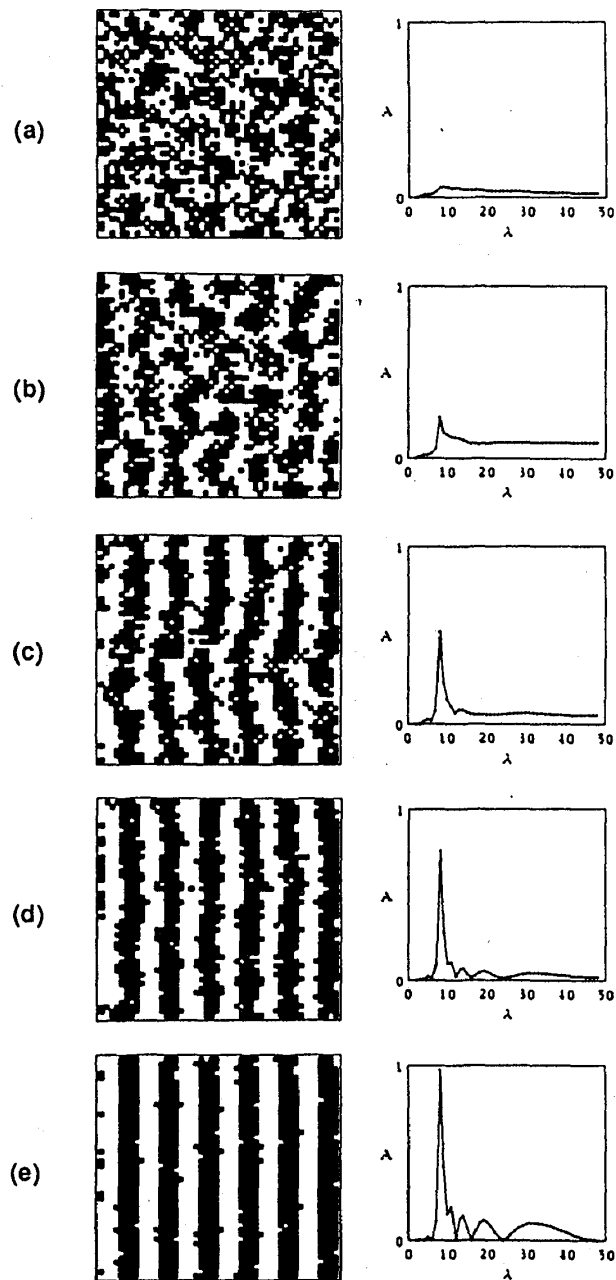


図 1 4 眼優位性コラムとそのフーリエ成分

左右眼の相関強度 r を小さくするときランダムな一様相から縞模様が析出してくると同時に、フーリエスペクトルの振幅において特定の波長のモードが成長する。相関強度の値は、(a) $r=0.85$, (b) $r=0.75$, (c) $r=0.70$, (d) $r=0.60$, (e) $r=0.00$ 。また、(f) はシミュレーションで用いたシナプス間相互作用関数を示す。(文献19) から転載)

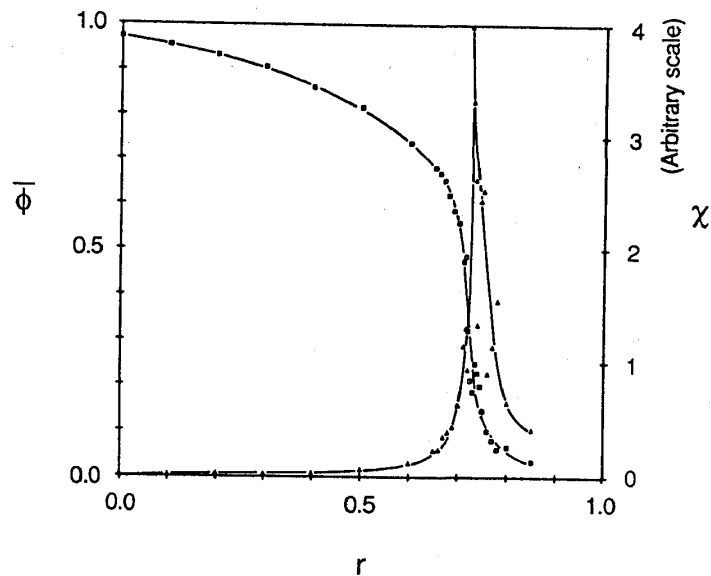


図15 秩序変数 $\bar{\phi}$ (\square) と感受率 χ (\triangle) の相関強度依存性

$\bar{\phi}$ が立ち上がる r の値において $\bar{\phi}$ のゆらぎを表す感受率 χ が鋭いピークをもつことから、相転移が起こっていることがわかる。(文献19)から転載)

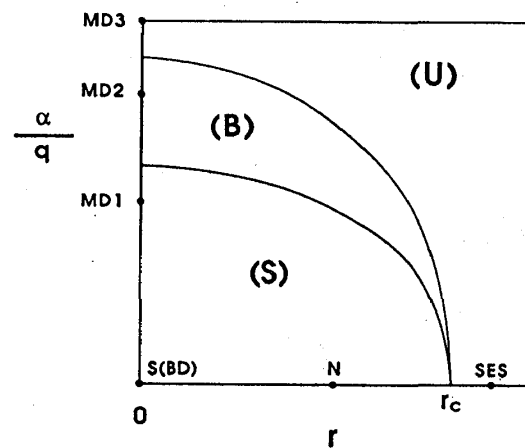


図16 眼優位性コラムの相図

特定の波長をもって同側由来と対側由来のシナプスが棲み分けた構造を示す秩序相 (S:ストライプ相, B:プロップ格子相) と、特定の波長をもたない無秩序相 (U:一様相) とからなる。また、以下に示す生育時の視覚環境に対応する点をこの相図上に示した。N: 正常環境, SES: 視神経の同期的電気刺激, S: 斜視, BD: 両眼性視覚遮閉, MD: 単眼性視覚遮閉。(文献19)から転載)